

STATISTISCHE STUDIE
ÜBER DEN DYNAMISCHEN VERLAUF
EINIGER LABORPARAMETER
UNTER ANTITUBERKULOIKATHERAPIE

Walter G. Martin

1901

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting
der Landesversicherungsanstalt Oberbayern

Direktor : Professor Dr. med. H. Blaha

STATISTISCHE STUDIE ÜBER DEN DYNAMISCHEN VERLAUF
EINIGER LABORPARAMETER UNTER ANTITUBERKULOIKATHERAPIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der
Ludwig Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von
Walter G. Martin
aus Kronstadt

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Blaha
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Zöllner
Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 12. 1981



DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Herrn Professor Dr. H. Blaha möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas, seine freundliche Unterstützung und für seine Geduld, bei der Planung und Entstehung der Arbeit, besonders herzlich danken.

Herrn Professor Dr. A. Neiß, vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, der TU - München, danke ich für die freundliche Einführung und Hilfe bei der elektronischen Datenverarbeitung.

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
Einleitung und Problemstellung	1
Methode und Beobachtungsgut	3
Darstellung der Ergebnisse	11
Antituberkuloika und Labor:	
Ein Streifzug durch die Literatur	19
Laborparameter:	
Alkalische Phosphatase	21
GOT	32
GPT	43
Gamma - GT	53
Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin und Blutsenkungsgeschwindigkeit	63
Harnsäure	67
Sputumkonversion	77
Laborparameter und Alkohol:	
Ein Kapitel für sich	100
Zusammenfassung und Diskussion	109
Literaturverzeichnis	113
Anhang	121
Lebenslauf	133

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Der stetige Rückgang der Lungentuberkulose in den vergangenen 30 Jahren um über 74% (35), die Heilungserfolge mit Sputumkonversionen von 94 % bzw. 97 % (30) veranlassen das Problem der Behandlung der Tuberkulose aus wissenschaftlicher Sicht als gelöst zu betrachten (35).

Trotzdem bleibt der Tuberkulosekranke und dessen Behandlung nicht unproblematisch, sei es durch die Gesamtstruktur der Krankheit und des Kranken selbst, oder die zwangsläufig auftretenden Begleiterscheinungen der Medikamente während der Therapie.

So ist das Ziel der Behandlung neben der Beseitigung der Infektiosität (35), eine völlige Wiederherstellung der Gesundheit. Die Kriterien des Erfolgs sind dabei nicht nur eine schnelle Konversion, sondern auch ein komplikationsloser Verlauf der Behandlung.

Dies ist natürlich nur durch eine gute Compliance der Patienten, einer regelmäßigen Medikation und Überwachung von Nebenwirkungen und des Labors möglich.

Mittlerweile sind diese Therapieprinzipien (5) und Kontrollen zur täglichen Routine in der Behandlung der Tuberkulose geworden.

Einige Studien im ZKH - Gauting beschäftigen sich mit der Erfassung von Verhältnissen der Behandlung zu einem bestimmten Zeitpunkt. Diese Stichtaguntersuchungen sind statische Wiedergaben der Realität (53,54). Daneben ist die Dynamik dieser Ergebnisse und der Laborkontrollen ebenso wichtig.

Der Anlaß dieser Studie war nun diese Dynamik statistisch zu erfassen, Tendenzen aufzuzeigen oder Korrelationen festzustellen.

Nach einer retrospektiven Studie wurden neben den zu beobachtenden Laborparametern, die Dauer der Studie

und das Intervall der einzelnen Untersuchungen festgelegt. Bei der großen Anzahl der Kombinationsmöglichkeiten von Antituberkuloika (9) entschieden wir uns für den Vergleich der Kombinationen EMB - INH - SM und RMP - INH - SM, die bei jeweils ca. 25 % der Initialbehandlung der Tuberkulose eingesetzt werden (23,54).

Das Ziel der Studie ist Trends im Verlauf der Laborparameter unter diesen Therapieformen aufzuzeigen, wobei das Gesamtkollektiv durch Untergruppierung bzw. Einflußparameter das Betrachtungsfeld erweitern.

Dies alles als "Rückkopplung der Information in die Klinik" (BLAHA).

Abschließende Bemerkung in der Einleitung:

Bei den einzelnen Tabellen sind der Vollständigkeit halber auch bei sehr geringer Patientenzahl Prozentzahlen angegeben, obwohl diese ohne Relevanz sind.

METHODE

Es handelt sich um eine prospektive Vergleichsstudie unter Rifampicin - Isoniazid - Streptomycin und Ethambutol - Isoniazid - Streptomycin - Therapie.

Der dynamische Verlauf folgender Laborparameter, in Abhängigkeit der jeweiligen Therapie, soll verfolgt werden:

Alkalische Phosphatase

Gesamt Bilirubin

GOT / GPT

Gamma - GT

Harnsäure

Harnstoff - N

Kreatinin

BSG

Bakterienausscheidung (mikroskopisch und kulturell)

Über einen Zeitraum von 2 Monaten werden in 14 - tägigen Abständen diese Laboruntersuchungen durchgeführt.

Das ist: Bei Aufnahme, sowie nach dem 15., 30., 45. und 60. Tag, mit einer Toleranz von jeweils 2 Tagen.

Die Erfassung dieser Parameter erfolgt anhand eines Fragebogens. Dieser enthält außerdem Angaben über: Alter, Geschlecht, Ausdehnung im Röntgenbild, Alkoholismus, Medikation, Begleitleiden und die Rückbildung im Röntgenbild.

Einige Erläuterungen zum Fragebogen

AUSDEHNUNG: Einteilung in drei Kategorien nach der Definition der "National Tuberculosis and Respiratory Disease Association" (42).

I. "gering": etwa entsprechend von der Lungenspitze bis zur 2. Rippe. Bei intrapulmonaler Lokalisation entsprechend großes Feld. Veränderungen von geringer Dichte, keine käsige Pneumonie, keine ausgedehnte Schrumpfung.

II. "mäßig": einseitig oder doppelseitig von mäßiger Dichte, bei geringer Dichte nicht mehr als eine Lunge, bei erheblicher Dichte nicht mehr als $\frac{1}{3}$ der Lunge Kavernengröße nicht über 4 cm.

III. "alles übrige".

ALKOHOLISMUS: täglich mehr als 3 l Bier, entsprechend 2 Litern Wein oder einer Flasche Schnaps.

MEDIKATION: Hier werden die Antituberkuloika festgehalten, die neben Ethambutol und Rifampicin gegeben werden. Dosierung der verwendeten Tuberkuloseheilmittel: (5,12)

Rifampicin:	10 mg / kg KG
Ethambutol:	25 mg / kg KG
Isoniazid:	10 mg / kg KG
Streptomycin:	1 g / Tag

Die Entscheidung der Frage über Ausdehnung und Rückbildung im Röntgenbild wird zusammen mit den leitenden Oberärzten und den jeweiligen Stationsärzten getroffen.

LABORPARAMETER UND IHRE NORMBEREICHE

Alle Laborwerte werden am Institut für Laboratoriumsdiagnostik, Leitung Professor Dr. K. F. Petersen, ermittelt.

Alkalische Phosphatase	30 - 85 U / l
Bilirubin gesamt	0,2 - 1,0 mg / 100ml
GOT / GPT	8 - 40 U / l
Gamma - GT	6 - 28 U / l
Harnsäure	2,4 - 6,5 mg / 100 ml
Harnstoff - N	10 - 20 mg / 100 ml
Kreatinin	-- 1,5 mg / 100ml
BSG, 1. Stunde / 2. Stunde	10 mm / 20 mm

Bakteriennachweis

Die quantitative Bewertung der mikroskopischen Ausstriche und Kulturen erfolgt nach der Einteilung von K.F. Petersen.(47)

Mikroskopisch

Symbol	Kriterien	Säurefeste Stäbchen pro 100 Blickfelder
Ø	bis zu 3 säurefeste Stäbchen im gesamten Präparat	keine
+	3 bis 10 säurefeste Stäbchen im gesamten Präparat	$10^0 - 10^1$
++	wenigstens in jedem 10.Blick- feld säurefeste Stäbchen	$10^1 - 10^2$
+++	in jedem Blickfeld 1 - 10 säu- refeste Stäbchen	$10^2 - 10^3$
++++	in jedem Blickfeld über 10 säurefeste Stäbchen	10^3 und mehr

Kulturell

Symbol	Kriterien
K	bis zu 20 Kolonien
(+)	20 bis 100 Kolonien
+	über 100 Kolonien, aber noch überwiegend Einzelkolonien
++	aufgelockerter Rasen
+++	gedeckter Rasen

AUSWAHL DES BEOBACHTUNGSGUTES

In diese Studie werden 89 Patienten unter folgenden Bedingungen aufgenommen:

- Lungentuberkulose
- Ersterkrankungen (nicht vorbehandelt d.h. der Therapiebeginn liegt weniger als 2 Wochen vor Aufnahme ins Zentralkrankenhaus Gauting zurück.)

- Diagnose gesichert:
 - bakteriologisch (mikroskopisch oder kulturell)
 - klinisch (12 Patienten dieser Studie haben eine nur klinisch gesicherte Lungentuberkulose.)
- Entscheidend für die gegenwertige Untersuchung ist die fortlaufende Gabe von Ethambutol - Isoniazid - Streptomycin oder von Rifampicin - Isoniazid - Streptomycin, nach dem üblichen Einnahmemodus (regelmäßig, präprandial und unter Aufsicht) (8).

AUSSCHLUSSKRITERIEN

Von 89 Patienten verbleiben 64 Patienten in der Studie. Im folgenden sind die Gründe des Ausscheidens der restlichen 25 (28%) Patienten aufgeführt.

Therapieänderung	8 Patienten
Keine Tuberkulose	5
Keine Lungentuberkulose	1
Ad exitum	2
Keine Ersterkrankung	2
Rifampicin "Unverträglichkeit"	2
"andere Gründe"	5

- Therapieänderung: 8 Patienten fallen wegen Unverträglichkeit oder Resistenz von SM (7) oder INH (1) aus. Die dadurch erforderliche Änderung der Therapie führt zu einer Kombination, die für diese Studie nicht mehr relevant ist.
- Keine Tuberkulose: bei 5 Patienten konnte im Verlauf keine Tuberkulose nachgewiesen werden.
- Keine Lungentuberkulose: Nebenhodentuberkulose.
- Ad exitum: 2 Patienten verstarben an malignen Prozessen der Lunge.
- "andere Gründe": 1 Patient wird disziplinarisch entlassen, 3 werden in ambulante Behandlung entlassen, ein Patient verläßt das Krankenhaus ohne Erlaubnis.

- Rifampicin Unverträglichkeit: Innerhalb der ersten zwei Wochen kommt es bei zwei Patienten zu einer Rifampicin Unverträglichkeit, die zu einem Therapieabbruch führt und sich wie folgt äußert.

Patient A: 28 Jahre, männlich, Alkoholanamnese negativ, Leberanamnese negativ.

Laborwerte bei Aufnahme: GOT 29 U/l, GPT 12 U/l.

Am 13. Tag Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen.

Labor am 15. Tag: GOT 205 U/l, GPT 1450 U/l.

Nach Therapieabbruch und Umstellung auf EMB - INH - SM kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall der Transaminasen, die am 45. Tag im Bereich der Ausgangswerte liegen: GOT 35 U/l, GPT 18 U/l.

Patient B: 39 Jahre, männlich, Alkohol und Leberanamnese negativ.

Ausgangswerte: GOT 51 U/l, GPT 30 U/l.

Routinekontrolle am 15. Tag: GOT 1230 U/l, GPT 1020 U/l, ohne klinische Symptomatik.- Therapiepause.

Laborkontrolle am 17. Tag: GOT 1500 U/l, GPT 2700 U/l.

Umstellung auf EMB - INH - SM.

Labor 30. Tag: GOT 76 U/l, GPT 246 U/l.

60. Tag: GOT 49 U/l, GPT 51 U/l.

90. Tag: GOT 44 U/l, GPT 32 U/l.

AUSWERTUNG

Die ermittelten Daten werden auf Lochkarten übertragen. Die Auswertung über EDV erfolgt am "Leibnitz Rechenzentrum München", unter Anleitung von Professor Neiss, vom Institut für Statistik und Epidemiologie der TU - München. (Programm: SPSS) (43).

Klinische Parameter unter Antituberkulosekatheterapie

Pat. Nr. 1-3

Kartenart 1 4

Anamnestic Data:

Aufnahmetag: 5-10

Alter: 11-12

Geschlecht: 1 = männl. 13
2 = weibl.

Status bei Aufnahme:

Ausdehnung: 1 = I 2 = II 3 = III 14

Alkoholismus: 1 = ja 2 = nein 15

Medikation:

	INH	SM	PAS	PTH	PZA	CS	CM	VM	
EMB +									16-17
RMP +									

andere Medikamente: 1 = ja 2 = nein

Psychopharmaka 18

Schlafmittel (Barbiturate) 19

Cortison 20

Antiepileptika 21

Kontrazeptiva 22

Besonderes: 23

Begleit leiden: 1 = ja 2 = nein

Herz-Kreislauf

☐ 24

Hepatopathien

☐ 25

Diabetes

☐ 26

Zustand nach Magenresektion

☐ 27

Maligne Erkrankungen

☐ 28

Nierenerkrankungen

☐ 29

Leberpunktion: 1 = keine Punktion

☐ 30

2 = o. B.

3 = Fettleber

4 = Tox. Hepatitis

5 = Leberzirrhose

6 = Granulomatose

AuAg: 1 = ja 2 = nein

☐ 31

Röntgenbefund: 1 = keine Rückbildung

☐ 32

2 = mäßige Rückbildung

3 = gute Rückbildung

4 = keine Angaben

Pat. Nr. 1-3
Kartenart 2 4

Laborparameter bei Aufnahme:*

Alk. Phosphatase		5-7
Bilirubin ges.		8-9
AST (GOT)		10-12
ALT (GPT)		13-15
GGTP (γ -GT)		16-18
Harnsäure		19-21
Harnstoff-N		22-23
Creatinin		24-25
BSG		26-31

Bakter. Status:

M: 1 = $\emptyset$
2 = +
3 = ++
4 = +++
5 = ++++

32

K: 1 = $\emptyset$
2 = K
3 = (+)
4 = +
5 = ++
6 = +++

33

* Dieselben Laborparameter für
den 15., 30., 45. und 60. Tag.

DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

Die 64 Patienten dieser Studie verteilen sich auf die beiden Therapiegruppen wie folgt:

EMB - INH - SM (EMB - Gruppe) $n = 35$ 54,7%

RMP - INH - SM (RMP - Gruppe) $n = 29$ 45,3%

In der RMP - Gruppe sind 24 Patienten männlich und fünf weiblich. Die EMB - Gruppe enthält nur männliche Patienten.

ALTER

In Abbildung 1 ist die Verteilung der Patienten, der gesamten Studie in Altersgruppen dargestellt.

Tabelle 1 zeigt die Verteilung dieser Altersgruppen in den beiden Therapiegruppen. (Die Histogramme Abb. 2 und 3 veranschaulichen diese Verteilung.)

Das durchschnittliche Alter ist in der EMB - Gruppe 41,3 Jahre, in der RMP - Gruppe 39,7 Jahre.

AUSDEHNUNG IM RÖNTGENBILD

Die Verteilung der Ausdehnung im Röntgenbild in die beiden Therapiegruppen ist in Tabelle 2 abgebildet.

Die Ausdehnungen II und III überwiegen in beiden Gruppen. Dies sind in der EMB - Gruppe 91,4% und in der RMP - Gruppe 89,6% der Fälle. Nach dem CHI^2 - Test besteht eine Gleichverteilung in der EMB - und der RMP - Gruppe.

$$\text{CHI}^2 = 3,97$$

$$\text{FG} = 2$$

$$p = 0,14$$

ALKOHOLISMUS

Nach der eingangs aufgeführten Definition des Begriffs

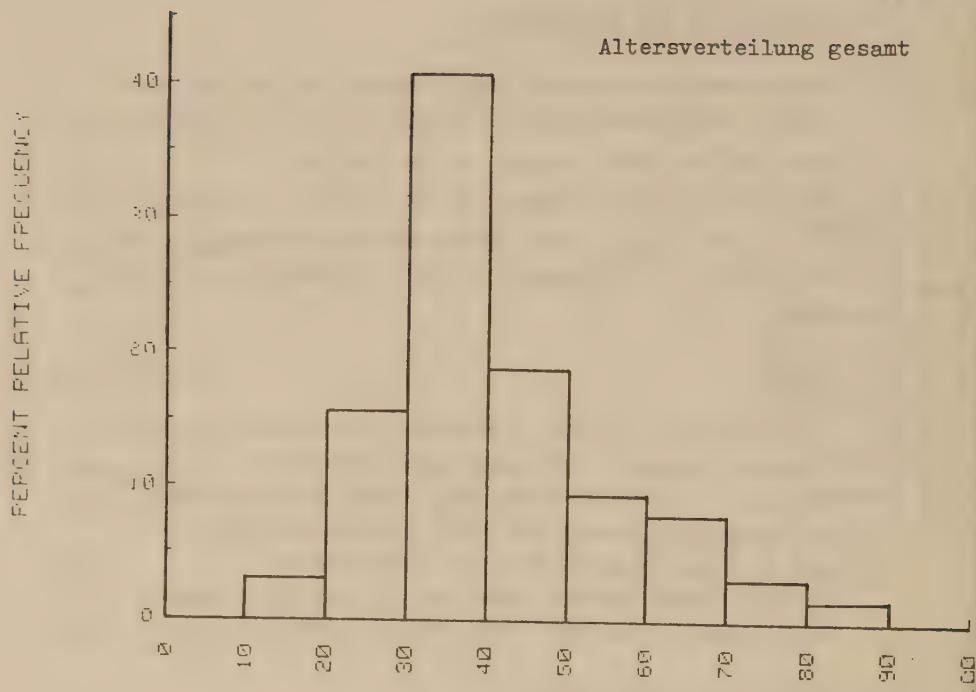


Abb. 1

ALTER	<19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	>80 JAHRE	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	—	4	15	8	5	2	1	—	35 (54,7)
RMP-INH-SM	2	6	11	4	1	3	1	1	29 (45,3)
TOTAL SPALTE	2 3,1	10 15,6	26 40,6	12 18,7	6 9,4	5 7,8	2 3,1	1 1,6	64 100%

Tab. 1

Altersverteilung EMB - Gruppe

PERCENT RELATIVE FREQUENCY

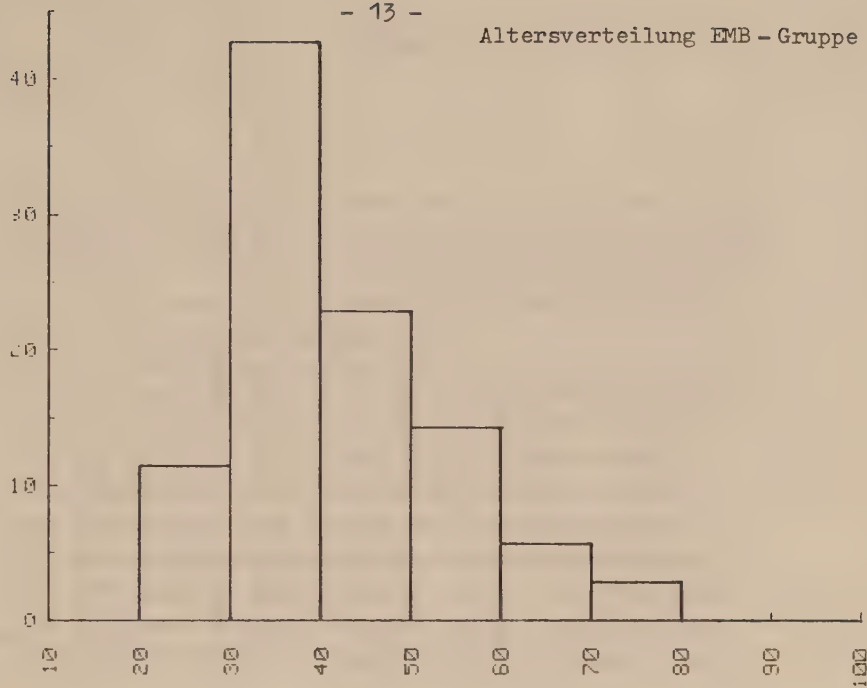
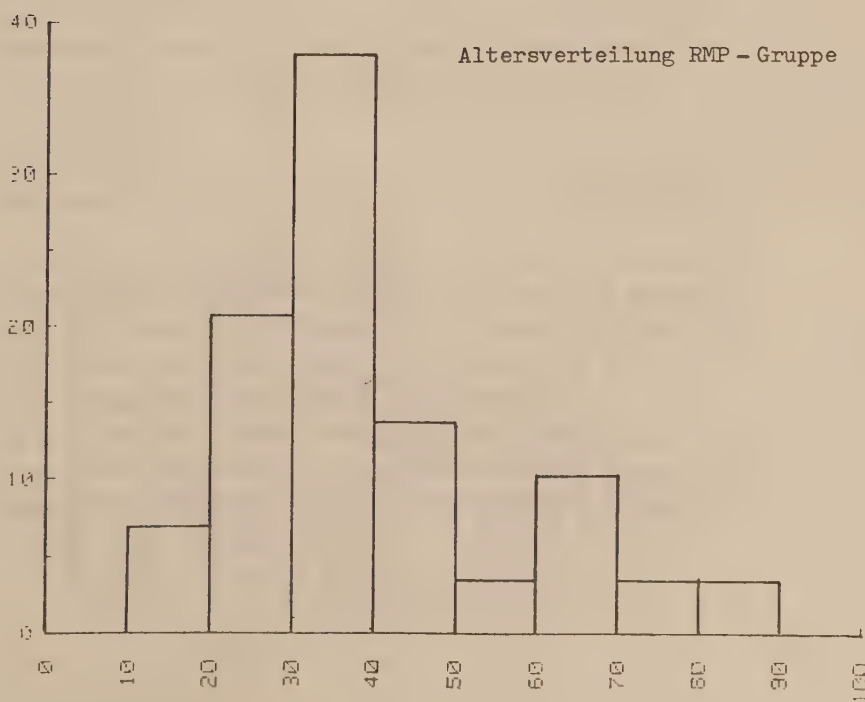


Abb. 2

Altersverteilung RMP - Gruppe

PERCENT RELATIVE FREQUENCY



Ausdehnung im Röntgenbild:

AUSDEHNUNG	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	3	18	14	35 (54,7)
RMP-INH-SM	3	21	5	29 (45,3)
TOTAL SPALTE	6 9,4	39 60,9	19 29,7	64 100%

Tab. 2

Alkoholismus:

	ALKOHOLISMUS		TOTAL ZEILE
	JA	NEIN	
EMB-INH-SM	21	14	35 (54,7)
RMP-INH-SM	5	24	29 (45,3)
TOTAL SPALTE	26 40,6	38 59,4	64 100%

Tab. 3

Alkoholismus, sind in dieser Studie 26 Patienten (40,6%) Alkoholiker. Die Verteilung auf die beiden Therapiegruppen (Tab. 3) zeigt ein Überwiegen der Alkoholiker in der EMB-Gruppe (21 Patienten = 60%) gegenüber der RMP-Gruppe (5 Patienten = 17,2%).

Hier herrscht nach dem CHI^2 -Test keine Gleichverteilung in den beiden Therapiegruppen vor.

$$\text{CHI}^2 = 10,31 \quad \text{FG} = 1 \quad p = 0,001$$

Eine Abhängigkeit der Ausdehnung vom Alter kann nicht nachgewiesen werden, ebensowenig wie ein Zusammenhang zwischen Alkoholismus und Alter. D.h. die einzelnen Schweregrade der Ausdehnung verteilen sich gleichstark auf die einzelnen Altersgruppen. Auch die Alkoholiker sind in den einzelnen Altersgruppen gleichhäufig vertreten.

BEGLEITTHERAPIE

Regelmäßig erhält nur ein Patient der EMB-Gruppe Psychopharmaka, ein trizyklisches Antidepressivum.

BEGLEITLEIDEN

Hepatopathien und Punktion

Sieben Patienten dieser Studie haben eine Lebererkrankung. Davon sind sechs in der EMB-Gruppe und einer in der RMP-Gruppe. Von diesen sind gleichzeitig fünf Alkoholiker, der eine aus der RMP-Gruppe und vier der sechs aus der EMB-Gruppe.

In der EMB-Gruppe ergeben die Punktionen bei zwei Alkoholikern eine Fettleber und eine toxische Hepatose. Keinen Befund ergibt die Punktion bei einem Nichtalkoholiker aus der EMB-Gruppe.

RÜCKBILDUNG

Die Rückbildung im Röntgenbild wird in drei Kategorien unterteilt. Die Beurteilung der Röntgenbilder und damit der Rückbildung obliegt im ZKH-Gauting einem Gremium aus leitenden und behandelnden Ärzten.

Die Rückbildung nach 60 Tagen ist in Tabelle 4 dargestellt.

Nach dem χ^2 -Test liegt eine Gleichverteilung vor.

$$\chi^2 = 1,68 \quad FG = 2 \quad p = 0,43$$

Der eine Patient, der RMP-Gruppe, der keine Rückbildung zeigt, war mit größter Wahrscheinlichkeit nicht an offener Lungentuberkulose erkrankt.

Rückbildung und Ausdehnung

Die Rückbildung in Abhängigkeit der Ausdehnung, für beide Gruppen ist in den Tabellen 5 und 6 dargestellt. Wie schon die Tab. 4 zeigt kommt es in allen Fällen zu einer guten bzw. mäßigen Rückbildung, unabhängig vom Grad der Ausdehnung bei Aufnahme.

Rückbildung und Alter

Auch hier läßt sich kein Zusammenhang zwischen dem Grad der Rückbildung und dem Alter nachweisen.

Andere Nebenerkrankungen

In der RMP-Gruppe ist ein Patient an Diabetes mellitus erkrankt.

In der EMB-Gruppe kommen folgende Begleiterkrankungen vor: ein Patient mit Coronarsklerose,

ein Patient mit Coronarsklerose und Diabetes mel.,

ein Patient mit Diabetes mel., chronischer Pankreatitis und Pyelonephritis,

zwei Patienten mit alkoholischen Polyneuropathie.

Rückbildung im Röntgenbild:

RÜCKBILDUNG	KEINE	MÄSSIG	GUT	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	0	18	17	35 (54,7)
RMP-INH-SM	1	12	16	29 (45,3)
TOTAL SPALTE	1 1,6	30 46,9	33 51,6	64 100%

Tab. 4

Rückbildung / Ausdehnung : RMP - Gruppe

RMP		RÜCKBILDUNG			TOTAL ZEILE
		KEINE	MÄSSIG	GUT	
AUSDEHNUNG im RÖ-BILD	I	-	-	3	3 (10,3)
	II	1	10	10	21 (72,4)
	III	-	2	3	5 (17,2)
TOTAL SPALTE		1 3,4	12 41,4	16 55,2	29 100%

Tab. 5

Rückbildung / Ausdehnung : EMB - Gruppe

EMB		RÜCKBILDUNG			TOTAL ZEILE
		KEINE	MÄSSIG	GUT	
AUSDEHNUNG im RÖ-BILD	I	-	1	2	3 (8,6)
	II	-	7	11	18 (51,4)
	III	-	10	4	14 (40,0)
TOTAL SPALTE		-	18 51,4	17 48,6	35 100%

Tab. 6

Zu Methode und Patientengut noch einige Bemerkungen :
Die Dauer der Studie wurde auf 60 Tage festgelegt, aufgrund des Rückgangs der Aufenthaltsdauer in der Klinik. So zeigte die Stichtaguntersuchung von Frau Dr. Rottach ein stetiges Absinken der mittleren Aufenthaltsdauer, zwischen Aufnahme und Stichtag. Von 90,4 Tagen 1972 auf 56,4 Tage 1977 (1978: 62,4 Tage)(53, 54).

Auch ist eine längere Dauer einer prospektiven Studie nicht ohne eine Belastung der Patienten und des Klinikbetriebs möglich. Der finanzielle Mehraufwand spielt sicherlich keine untergeordnete Rolle.

Die Altersverteilung entspricht der, an 1700 Patienten im ZKH - Gauting, durchgeführten Studie (23).

In derselben Studie (23) ist die Ausdehnung II und III (mäßige und starke A.) insgesamt mit 90,7 % vertreten. In dieser Studie mit 90,8 %. Auch der Vergleich der einzelnen Schweregrade zeigt eine sehr große Übereinstimmung.

Ausdehnung (Schweregrad):	I	II	III	
HÖNIG et al. (23):	9,4%	61,6%	29,1%	von 1700
eigene Patienten:	9,4%	60,9%	29,7%	von 64

Unter das Stichwort Alkoholismus sind, nach der Definition 40% aller Patienten eingereiht worden, wobei sie in der EMB-Gruppe mit 60% überrepräsentiert sind.

FISCHER (19) findet in seinem Kollektiv 43%.

(Das Thema Alkoholismus wird in einem eigenen Kapitel abgehandelt.)

Einschränkend muß folgendes noch erwähnt werden:

Eine zufällige Zuordnung war nicht beabsichtigt. Vielmehr wurden Patienten mit erhöhten "Leberwerten" (GOT, GPT über 60 U/l) nicht einer RMP - INH - SM zugeführt. Dies entspricht mehr der Realität ("real monitoring" (12)) und den Empfehlungen aus der Literatur(3,6,28,55), macht aber im Verlauf der Studie einige Schwierigkeiten bei dem Vergleich dieser Laborparameter.

ANTITUBERKULOIKA UND LABOR

Ein Streifzug durch die Literatur.

Bei der antituberkulösen Therapie mit Rifampicin kommt es auf Grund dessen Aufnahme-, Abbau- und Ausscheidungsvorgänge zu Interaktionen mit dem Leberstoffwechsel.

Eine Reihe von Autoren beobachten bei der Behandlung mit Rifampicin den Anstieg der Leberparameter: GOT, GPT, γ -GT, der Alkalischen Phosphatase und des Bilirubins (1,3,4,6, 10,15,22,28,31,32,41,46,56,57,58,59,64). Die Angaben über den Transaminasenanstieg werden dabei mit einem Prozentsatz von 1,7 bis 74 % angegeben (7,4,10,28,31,32,58, 59,15).

Die einzelnen Autoren kommen auf Grund ihrer Beobachtungen zu verschiedenen Schlüssen. So sprechen einige von einer eindeutigen Hepatotoxizität (3,15,28) andere wiederum bezeichnen die Toxizität des Rifampicin nicht höher als die des Isoniazid (6,34) oder weisen auf einen Potenzierungs-, Summationseffekt der Kombination RMP und INH hin (7,15), die um das 5 bis 10-fache über der des INH allein liegt (7).

Andere Autoren finden keinen eindeutigen Hinweis für eine solche Hepatotoxizität (17,20,22,26,27,34,41,52), oder sprechen von milden unspezifischen Reaktionen (18, 31,64,17), wobei diese bei normaler Leberfunktion äußerst selten (31,22,64) oder unwahrscheinlich sind (17).

Diese Auswirkungen werden mit den Abbau- und Ausscheidungsprozessen des RMP in der Leber in Zusammenhang gebracht (1,10,14,26,44).

Die gelegentliche Unverträglichkeit (17,33), oder der geringe Anstieg der Transaminasen sind trotz Weiterführung der Therapie reversibel (2,3,32,10,27,41).

Daß Vorschäden der Leber zu abnormen Reaktionen disponieren (14) wird auch widersprochen (32).

Andere Faktoren, wie der Alkoholkonsum führen zu einer Dekompensation der Leberfunktion (22) und haben einen Potenzierungs-, Summationseffekt der Nebenwirkungen des Rifampicins auf die Leber zur Folge (19,28,44,45), wobei der Alkoholkonsum während der Therapie wichtiger ist als der Vorschaden (6).

Das histologische Bild zeigt jedoch kein eindeutiges Korrelat zum Ausmaß des Labors (3,14,26,28).

Diese Ergebnisse führten zu der Forderung einer engen laborchemischen Überwachung der Leberfunktion, vor und während der Therapie mit Rifampicin (3,4,10,28,31) gegebenen Falls mit Leberpunktion (59) und dem Verzicht bei positiver Leberanamnese oder Leberschaden (3,6,18,28,55).

Kurze Übersicht über Antituberkuloika.

nach

Forschbach(21) Abkürzungen, Wirkung, Applizierbarkeit und Nebenwirkungen antituberkulöser Medikamente
(• voll wirksam, ◦ abgeschwächt wirksam), (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = mäßig applizierbar), (++) häufig, + gelegentlich, (+) selten vorkommend)

		Wirkung				Nebenwirkungen													
	Abkürzung	intrazellulär	extrazellulär	bakteriostat.	Applizierbarkeit	Magen-Darm	Leber	Niere	Blutbild. Org.	Haut	Gefäßpermeab.	Allergische u. immunol. Ersch.	Harnsäure	N. vestibular.	N. cochlearis	N. opticus	Peripheres Nervensystem	Krampfneigung	Psych. Störung
Basismedikamente																			
Rifampicin	RMP	•	•		1	+	++			+		++ a)							
Isoniazid	INH	•	•		1		+	(+)	(+)		(+)	(+)							
Streptomycin	SM	◦	•		3	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		++	(+)		(+)	(+)	(+)
Ethambutol	EMB	•	•	•	1	(+)				(+)		(+)				++			
Reservemedikamente																			
Prothionamid	PTH	•	•		2	(+)	+		(+)	(+)		(+)						+	
Pyrazinamid	PZA	•	◦		3	(+)	++			(+)	(+)	(+)					(+)		
Capreomycin	CM	◦	•		1	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+		++				
Viomycin	VM	◦	•		1	(+)			+	(+)	(+)	(+)		+	++		(+)		
Kanamycin	KM	◦	•		1	(+)		(+)		(+)	(+)	(+)		(+)	++		(+)		
Cycloserin	CS	•	•		2							(+)			++		(+)		
Para-Amino-Salicylsäure	PAS			•	2	++	+	(+)	(+)	+	(+)	+						++	(+)
Thioazetazon	TAZ		•		2	(+)	+		(+)	(+)									
(Thiosemicarbazone)																			
Tetracyclin	TC		•		2	+	(+)	(+)		(+)		(+)							

a) nur bei intermittierender Gabe

Thioazetazon, Ethionamid und Thioarilid sind in der Bundesrepublik nicht mehr erhältlich

ALKALISCHE PHOSPHATASE

Anhand des Verlaufs der alkalischen Phosphatase werden die hauptsächlichlichen Methoden der Darstellung und Statistik besprochen. Dies sind für die Statistik:

der T-Test, der CHI^2 -Test und der Korrelationskoeffizient, die keiner Erläuterung bedürfen.

Als Methoden der Darstellung kommen bei dieser Studie zur Anwendung: Histogramme, Diagramme und Kontingenztafeln zwischen den beiden Therapiegruppen und zwischen den einzelnen Untersuchungstagen.

Die Mittelwerte der beiden Gruppen der alkalischen Phosphatase unterscheiden sich schon bei Aufnahme (Abb. 4). Der T-Test ist bei einem t-Wert, $t = 2,08$ und 62 Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit: $p = 0,042$ statistisch auffällig.

An den folgenden Untersuchungstagen besteht kein Mittelwertsunterschied zwischen den beiden Gruppen. Beide Therapiegruppen weisen einen kontinuierlichen Abfall auf. In der RMP-Gruppe ist dieser Abfall vom 15. zum 30. Tag, aber auch der Anstieg vom 45. zum 60. Tag statistisch signifikant.

15. - 30. Tag: $t = 6,72$ $\text{FG} = 27$ $p = 0,000$

45. - 60. Tag: $t = -2,16$ $\text{FG} = 25$ $p = 0,014$

In der EMB-Gruppe ist der Abfall vom 1. zum 15. Tag statistisch signifikant und vom 15. zum 30. Tag statistisch auffällig.

1. - 15. Tag: $t = 4,12$ $\text{FG} = 34$ $p = 0,000$

15. - 30. Tag: $t = 2,46$ $\text{FG} = 34$ $p = 0,019$

(T-Test für abhängige Stichproben, zweiseitige Testung.)

ALKALISCHE PHOSPHATASE

MITTELWERTE

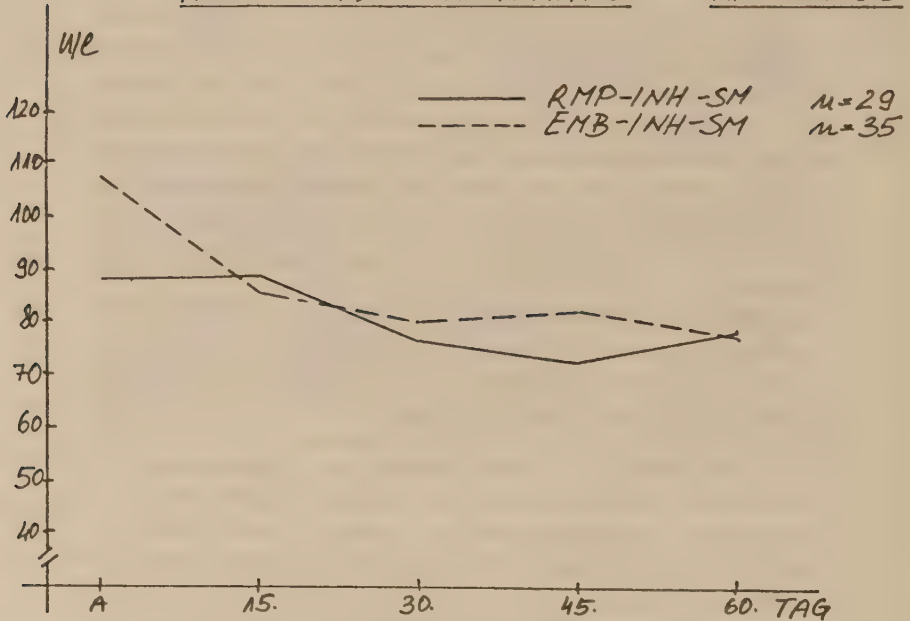


Abb. 4

ALK. PHOS. b. AUFNahme	30-85	86-130	>131 U/L	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	11	18	6	35(54,7)
RMP-INH-SM	19	8	2	29(45,3)
TOTAL SPALTE	30 46,9	26 40,6	8 12,5	64 100 %

Tab. 7

Tab. 7: Alkalische Phosphatase bei Aufnahme,
in Wertekategorien.

Die Mittelwerte der alkalischen Phosphatase für die einzelnen Untersuchungstage, der EMB- und der RMP-Gruppe liegen im Anhang bei.

Die Kontingenztafel (Tab. 7) zeigt die Verteilung der alkalischen Phosphatase der beiden Therapiegruppen in drei Wertekategorien: dem Normbereich von 30 - 85 U/l, dem Bereich von 86 - 130 U/l und größer 131 U/l, bei Aufnahme. Für diese Tafel ist der χ^2 -Test statistisch auffällig: es herrscht keine Gleichverteilung vor.

$$\chi^2 = 7,48 \quad FG = 2 \quad p = 0,037$$

Hingegen ist der χ^2 -Test für die Verteilungen in den Kontingenztafeln der übrigen Untersuchungstage statistisch nicht signifikant. An diesen Tagen herrscht eine Gleichverteilung in den Wertekategorien und Gruppen vor. (Diese 4 Tabellen liegen im Anhang bei.)

Verlauf bei gleichen Ausgangswerten.

Der Verlauf der Mittelwerte beider Therapiegruppen bei Ausgangswerten zwischen 30 und 85 U/l ist in Abbildung 5 dargestellt.

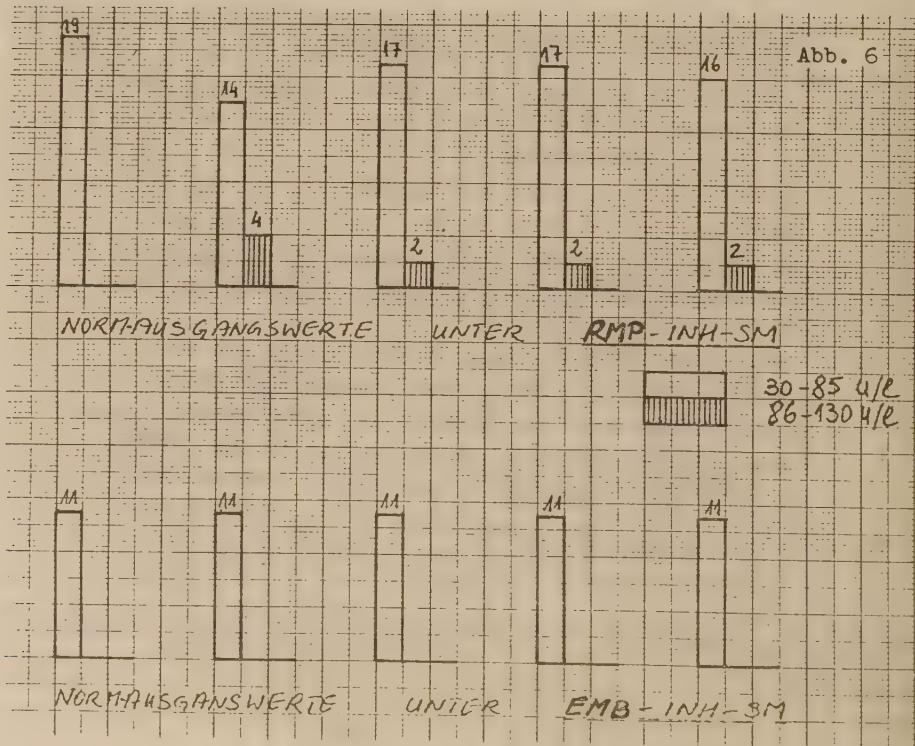
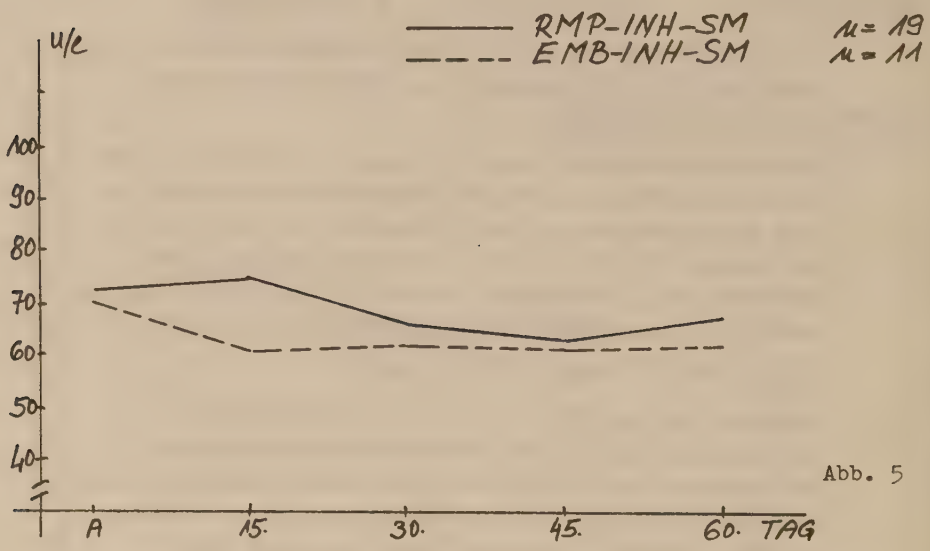
Die EMB-Gruppe zeigt einen Abfall zum 15. Tag hin, um dann in gleicher Höhe zum 60. Tag hin zu verlaufen. Das Histogramm hierzu zeigt, daß an allen Untersuchungstagen, keiner der Werte diesen Bereich von 30 bis 85 U/l verläßt. (Abb. 6)

In der RMP-Gruppe wechseln zum 15. Tag hin vier Werte in den Bereich zwischen 86 und 130 U/l. Dies erklärt auch den Anstieg der Mittelwerte und den statistisch auffälligen Unterschied zwischen der RMP- und der EMB-Gruppe an diesem Tag.

$$t = -2,25 \quad FG = 27 \quad p = 0,033$$

ALKALISCHE PHOSPHATASE

bei NORM AUSGANGSWERTEN (30-85 U/l)



Der Abfall zum 45. Tag und neuerliche Anstieg zum 60. Tag, bewirken keinen Mittelwertsunterschied zwischen den beiden Gruppen mehr.

In den Diagrammen der alkalischen Phosphatase bei Ausgangswerten von 86 bis 130 und Ausgangswerten größer 131 U/l (Abb. 8 u. 11) finden sich zwischen beiden Gruppen, an keinem der Untersuchungstage ein signifikanter Mittelwertsunterschied.

Die Histogramme unter den entsprechenden Diagrammen geben für die beiden Therapiegruppen die Momentkonstellation der Verteilungen der Werte an den jeweiligen Untersuchungstagen wieder. (Abb. 10 u. 12)

Als Alternative zu diesen Histogrammen bieten sich Kontingenztafeln zwischen den einzelnen Untersuchungstagen, für die zwei Therapiegruppen (Tab. 8-15) an. Die oben beschriebenen Momentaufnahmen lassen sich aus diesen Tabellen ablesen.

So entspricht die erste Zeile der vier Tabellen der EMB-Gruppe den Histogrammen unter Abb. 8.

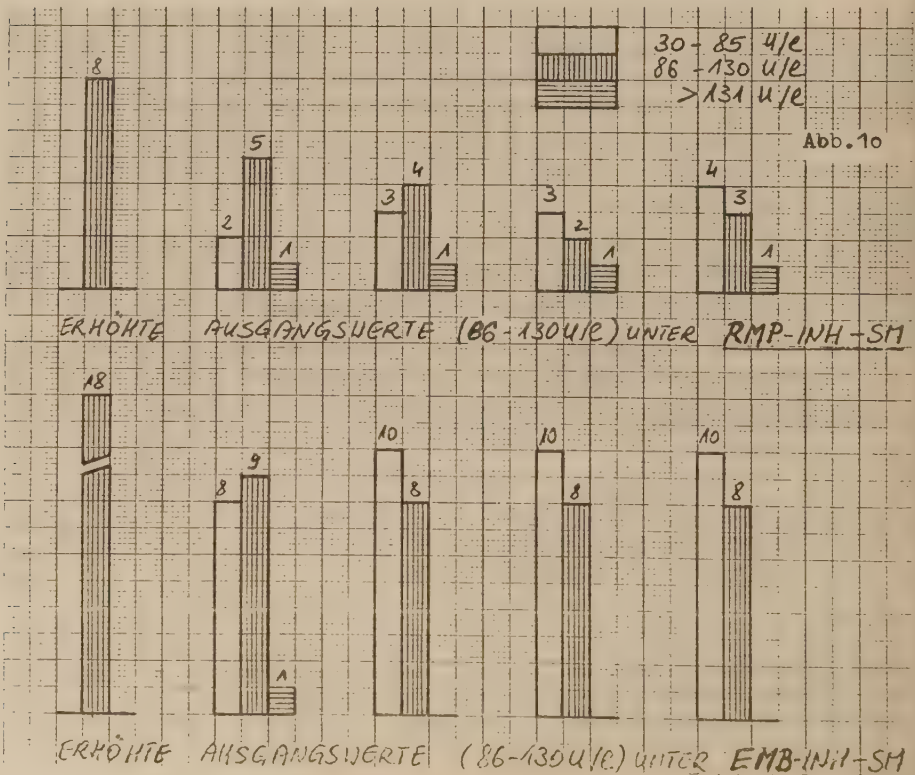
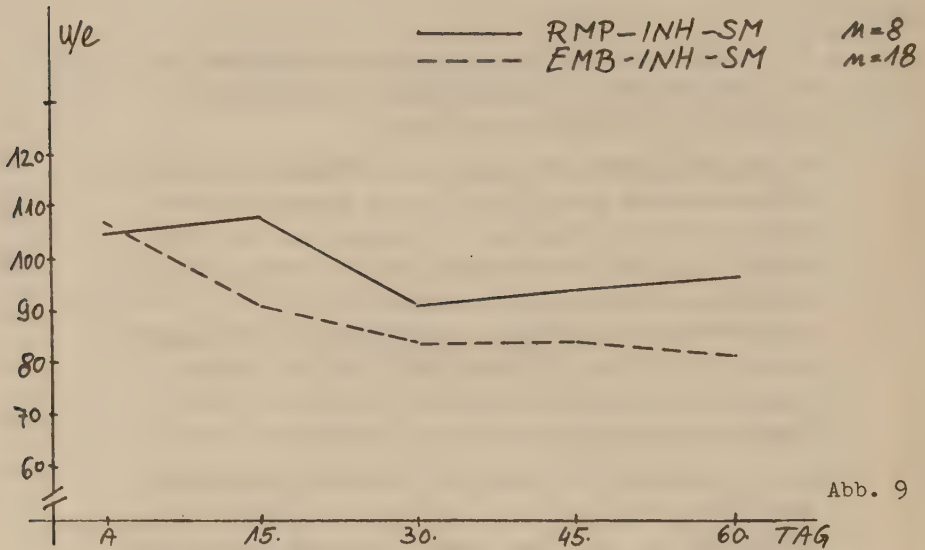
Die zweite Zeile der Tafeln entspricht den Histogrammen unter Abb. 10 und die dritte Zeile den Histogrammen der Abb. 12.

Dasselbe gilt für RMP-Gruppe bei den Tabellen 9-15 für die Histogramme Abb. 8, 10 und 12.

Neben dieser Information liefern diese Tabellen eine grobe Beurteilung über die Veränderung der Werte aus einer Kategorie in eine andere. Eine Diagonale, von links oben nach rechts unten, in diesen Tafeln, läßt auf einen Blick die Anzahl der Werte ablesen, die sich verschlechtert, oder verbessert haben. Die Felder, die von der Diagonalen durchschnitten werden zeigen die Probanden an, die ihre Klasse nicht verändert haben.

ALKALISCHE PHOSPHATASE

ERHÖHTE AUSGANGSWERTE (86-130 U/l)



ALKALISCHE PHOSPHATASE

ERHÖHTE AUSGANGSWERTE (>131 U/l)

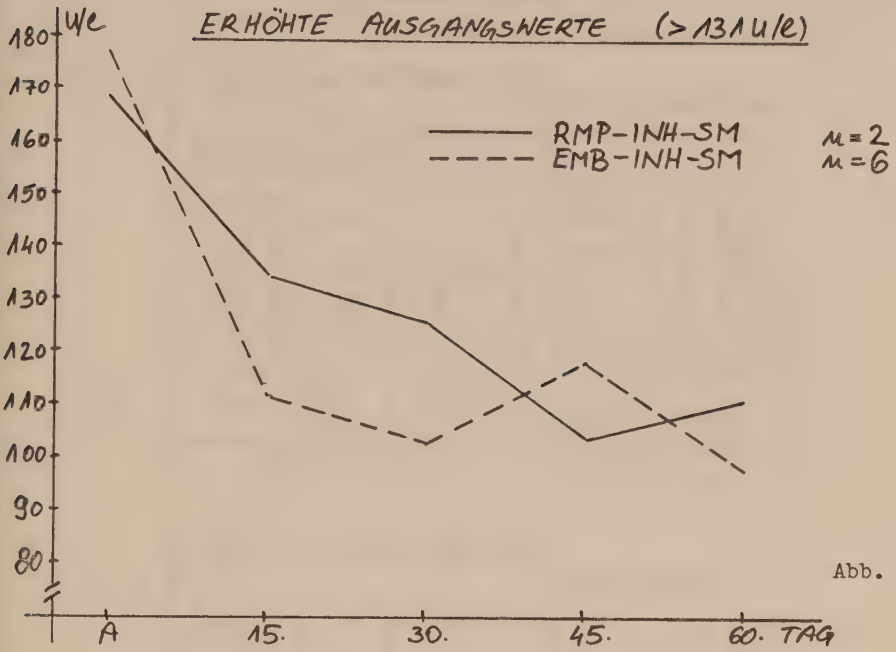


Abb. 11

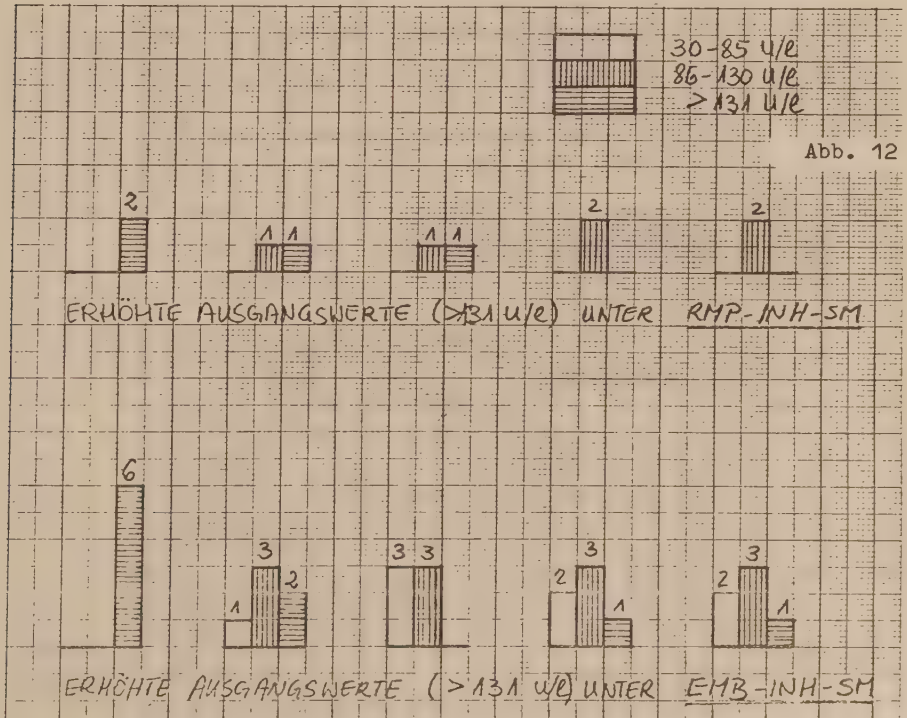


Abb. 12

Alkalische Phosphatase zwischen Aufnahme und
Untersuchungstagen unter EMB - INH - SM.

EMB-INH-SM		ALK. PHOS. 15. TAG			TOTAL
		30-85	86-130	>131 u/e	ZEILE
ALK. PHOS. AUFNAHME	30-85	11			11 (31,4)
	86-130	8	9	1	18 (51,4)
	>131	1	3	2	6 (17,1)
TOTAL		20	12	3	35
SPALTE		57,1	34,3	8,6	100%

Tab. 8

EMB-INH-SM		ALK. PHOS. 30. TAG			TOTAL
		30-85	86-130	>131	ZEILE
ALK. PHOS. AUFNAHME	30-85	11			11 (31,4)
	86-130	10	8		18 (51,4)
	>130	3	3	—	6 (17,1)
TOTAL		24	11	—	35
SPALTE		68,6	31,4	—	100%

Tab. 9

EMB-INH-SM		ALK. PHOS. 45. TAG			TOTAL
		30-85	86-130	>131 u/e	ZEILE
ALK. PHOS. AUFNAHME	30-85	11			11 (31,4)
	86-130	10	8		18 (51,4)
	>131	2	3	1	6 (17,1)
TOTAL		23	11	1	35
SPALTE		65,7	31,4	2,9	100%

Tab. 10

EMB-INH-SM		ALK. PHOS. 60TAG			TOTAL ZEILE
		30-85	86-130	>131	
ALK. PHOS. AUFNAHME	30-85	11			11 (31,4)
	86-130	10	8		18 (51,4)
	>131	2	3	1	6 (17,1)
TOTAL		23	11	1	35
SPALTE		65,7	31,4	2,9	100%

Tab. 11

Alkalische Phosphatase zwischen Aufnahme und
Untersuchungstagen unter RMP - INH - SM

RMP-INH-SM		ALK. PHOS. 15.TAG			TOTAL ZEILE
		30-85	86-130	>131 u/e	
ALK. PHOS. AUFNAHME	30-85	14	4		18 (64,3)
	86-130	2	5	1	8 (28,6)
	>131		1	1	2 (7,1)
TOTAL		16	10	2	28
SPALTE		57,1	35,7	7,1	100%

Tab. 12

RMP-INH-SM		ALK. PHOS. 30. TAG			TOTAL
		30-85	86-130	>131	ZEILE
ALK. PHOS. AUFNAHME	30-85	17	2		19 (65,5)
	86-130	3	4	1	8 (27,6)
	>131		1	1	2 (6,9)
TOTAL		20	7	2	29
SPALTE		69,0	24,1	6,9	100%

Tab. 13

RMP-INH-SM		ALK. PHOS. 45. TAG			TOTAL
		30-85	86-130	>131	ZEILE
ALK. PHOS. AUFNAHME	30-85	17	2		19 (70,4)
	86-130	3	2	1	6 (22,2)
	>131		2		2 (7,4)
TOTAL		20	6	1	27
SPALTE		74,1	22,2	3,7	100%

Tab. 14

RMP-INH-SM		ALK. PHOS. 60. TAG			TOTAL
		30-85	86-130	>131	ZEILE
ALK. PHOS. AUFNAHME	30-85	16	2		18 (64,3)
	86-130	4	3	1	8 (28,6)
	>131		2		2 (7,1)
TOTAL		20	7	1	28
SPALTE		71,4	25,0	3,6	100%

Tab. 15

Diejenigen, die in eine höhere Kategorie überwechseln liegen oberhalb dieser Diagonalen, diejenigen, die in eine niedrigere Klasse gewechselt haben liegen unterhalb der Diagonalen.

(Bei fünf Untersuchungstagen, lassen sich für jede Gruppe je 10 dieser Tabellen erstellen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind hier jedoch, zu jeder Gruppe nur 4 Tabellen aufgeführt, die die Veränderung zu den Ausgangswerten aufzeichnen.)

So ergeben sich folgende Werteklassenwechsel zwischen Aufnahme- und den anderen Untersuchungstagen der beiden Therapiegruppen:

	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	- / +	- / +	- / +	- / +
EMB - INH - SM :	12 / 1	16 / Ø	15 / Ø	15 / Ø
RMP - INH - SM :	3 / 5	4 / 3	4 / 3	6 / 3

(- = niedrigere Werteklasse ; + = höhere Werteklasse)

Die größere Zahl der Verbesserungen in der EMB-Gruppe ist auf die höhere Anzahl erhöhter Ausgangswerte zurückzuführen. In der RMP-Gruppe ist dies Verhältnis unauffällig.

GOT : GLUTAMAT - OXALACETAT - TRANSAMINASE

Zahlreiche Autoren weisen auf den lebertoxischen Effekt von Rifampicin hin und empfehlen die Gabe von RMP nur bei nichtvorgeschädigter Leber (3,6,18,28,55). Aufgrund dieses Kriteriums werden Patienten mit Transaminasen bei Aufnahme, mit Werten über 60 U/l nicht der RMP-Gruppe zugeordnet.

Folgende Wertekategorien wurden für die Transaminasen erstellt: 8-40 U/l (Normbereich), 41-60 U/l, 61-80 U/l, 81-160 U/l und größer 161 U/l.

Tabelle 16 zeigt die Verteilung der GOT beider Gruppen in diese Werteklassen, bei Aufnahme. Der CHI^2 -Test ist nicht signifikant und macht eine Ungleichverteilung der Werteklassen deutlich.

$$\text{CHI}^2 = 12,94 \quad \text{FG} = 3 \quad p = 0,0048$$

Nach dem T-Test ist auch der Unterschied der Mittelwerte am ersten Tag statistisch signifikant.

(GOT: EMB-Gruppe = 55,4 U/l; RMP-Gruppe = 31,2 U/l)

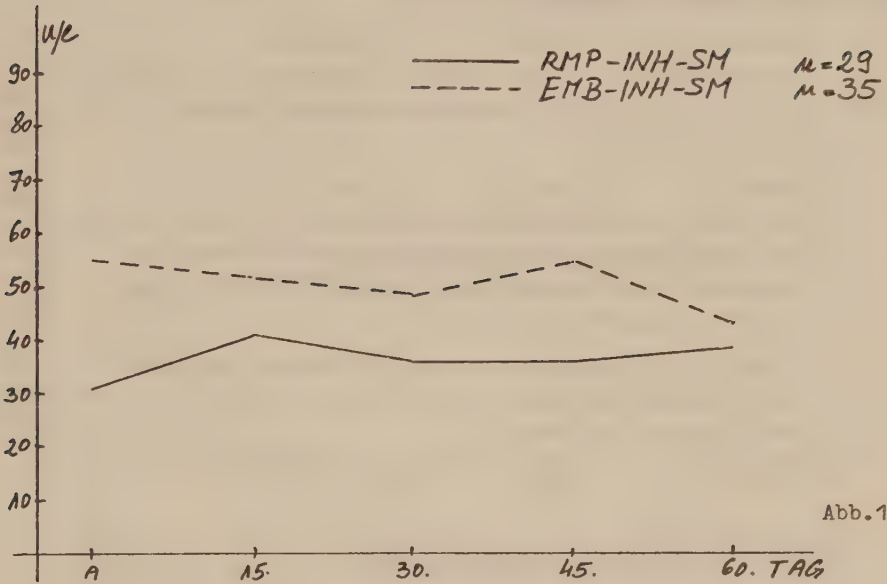
$$t = 3,65 \quad \text{FG} = 62 \quad p = 0,001$$

Den Verlauf der Mittelwerte beider Gruppen zeigt Abbildung 13. Diese sind lediglich, wie oben erwähnt, nur bei Aufnahme unterschiedlich, ansonsten besteht an keinem der Untersuchungstage ein signifikanter Mittelwertsunterschied.

(Auch die im Anhang abgebildeten Kontingenztafeln für den 15. bis 60. Tag, weisen nach dem CHI^2 -Test keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf.)

In der RMP-Gruppe kommt es zwischen dem Aufnahmetag und dem 15. Tag zu einem Anstieg der GOT von 31,2 U/l auf 41,5 U/l, im Mittel.

GOT MITTELWERTE



GOT b. AUFNAHME	8-40	41-60	61-80	81-160 u/e	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	15	8	7	5	35(54,7)
RMP-INH-SM	22	7	0	0	29(45,3)
TOTAL SPALTE	37 57,8	15 23,4	7 10,9	5 7,8	64 100%

Tab. 16

Tab. 16: GOT bei Aufnahme in Wertekategorien

Nach dem T-Test ist dies ein statistisch auffälliger Mittelwertsunterschied.

$$t = -2,18 \quad FG = 27 \quad p = 0,038$$

Der Vergleich der Mittelwerte bei Aufnahme und 60.Tag (31,5 U/l -- 39,5 U/l) weist einen signifikanten Unterschied auf.

$$t = -2,61 \quad FG = 27 \quad p = 0,015$$

(T-Test für abhängige Stichproben, zweiseitige Testung)
Ansonsten sind die Unterschiede der Mittelwerte, der einzelnen Untersuchungstage, in der RMP-Gruppe statistisch unauffällig.

In der EMB-Gruppe ist nur der Unterschied der Mittelwerte zwischen Aufnahme und 60. Tag (55,4 U/l -- 44,5 U/l) statistisch auffällig.

$$t = 2,08 \quad FG = 34 \quad p = 0,045$$

Verlauf bei gleichen Ausgangswerten

Der Verlauf der GOT läßt sich, zwischen den beiden Therapiegruppen, nur für die Wertekategorien 8-40 U/l und 41-60 U/l verfolgen. (siehe dazu Tab. 16)

Dieser Verlauf ist in Abb. 14 und 16 dargestellt.

Wie auch das erste Diagramm (Abb. 14) vermuten läßt, liegt zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Mittelwertsunterschied vor.

Wie bizarre Abb. 16 auch erscheinen mag, auch hier läßt sich kein signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen der EMB- und der RMP-Gruppe nachweisen.

Für den starken Anstieg in der EMB-Gruppe am 15. Tag sind die "Alkoholiker" verantwortlich zu machen.

Von den acht Probanden sind 6 zu den Alkoholikern zu rechnen und prägen somit das Bild der Mittelwerte.

GOT VERLAUF bei
NORM AUSGANGSWERTEN (8-40 U/E)

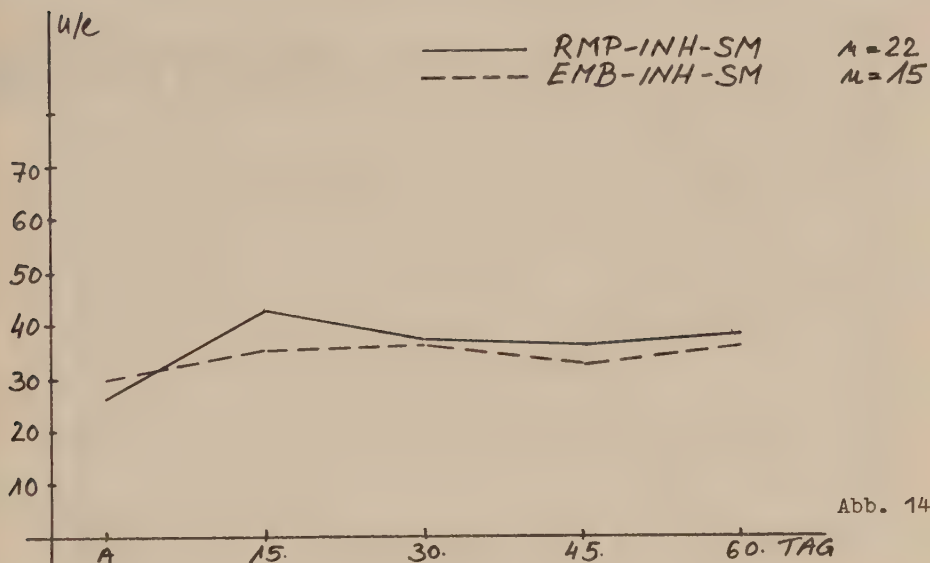


Abb. 14

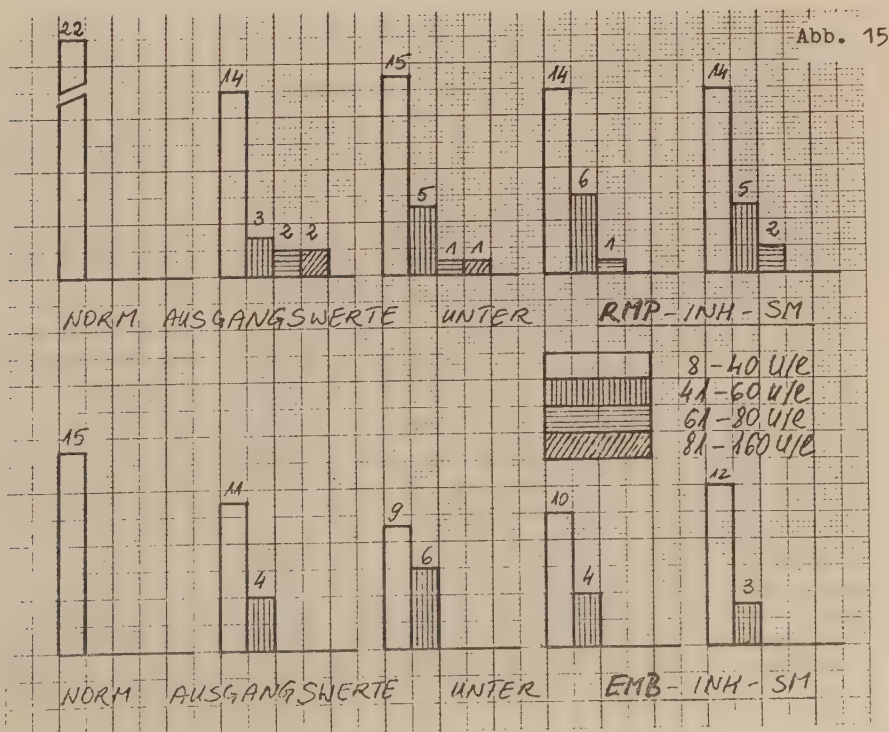
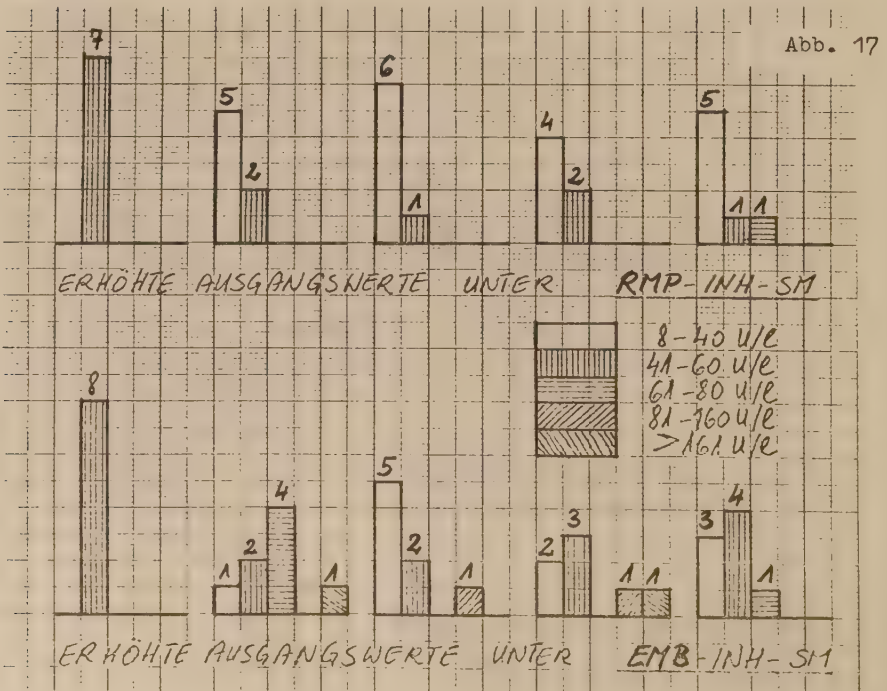
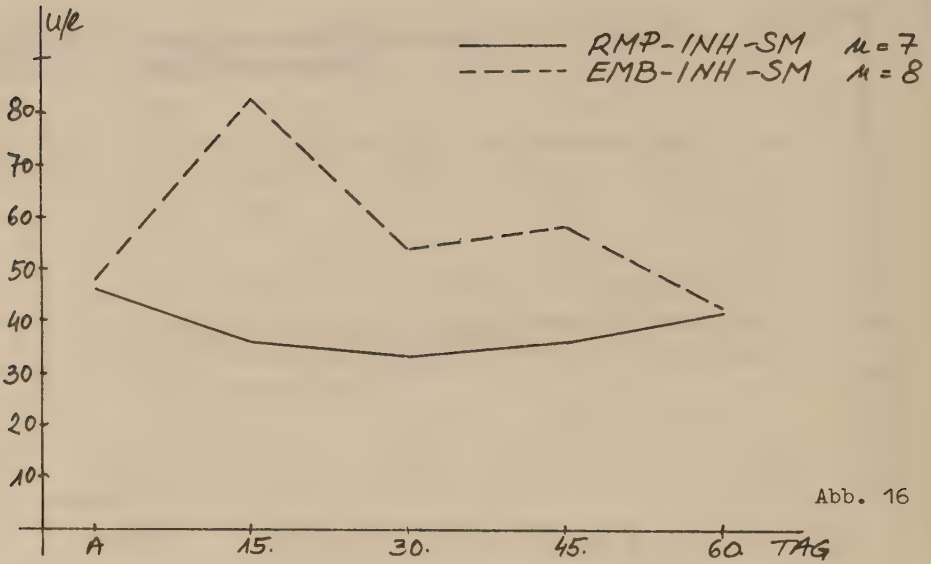


Abb. 15

GOT VERLAUF bei
ERHÖHTEN AUSGANGSWERTEN (41-60 U/l)



Eine genauere Analyse der Einflußgröße "Alkohol" führte jedoch auch bei diesen 8 Probanden, zu keinem eindeutigen Ergebnis; d.h. ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern, der GOT in dieser Wertekategorie konnte nicht berechnet werden. ("Alkohol" und Labor sind in einem eigenen Kapitel abgehandelt.)

Der Verlauf der Mittelwerte der GOT, bei Aufnahmewerten zwischen 61 bis 80 U/l und 81 bis 160 U/l, der EMB-Gruppe sind im Anhang abgebildet.

Neben dem Verlauf der Mittelwerte interessiert bei der GOT und den anderen hier abgehandelten Laborparametern, der Verlauf der Werte aus einer Wertekategorie in eine andere, zwischen den einzelnen Untersuchungstagen. Die Tabellen 17 - 24 zeigen diese Änderung in Abhängigkeit der Werte bei Aufnahme beider Therapiegruppen. Auch hier entspricht die erste Zeile den Histogrammen der Abb. 15. Die zweite Zeile dieser Tafeln entspricht den Histogrammen, der Abb. 17 entsprechend der Diagramme für die Ausgangswerte zwischen 41 und 60 U/l. Mit Hilfe der Diagonalen läßt sich wieder zeigen, welche Werte von Aufnahme zu den anderen Untersuchungstagen gleichbleiben. Außerdem läßt sich das Verhältnis der Änderung ermitteln, d.h. die Anzahl der Werte, die sich verschlechtert haben, diese liegen über der Diagonalen, zu jenen, die sich verbessert haben, und unter dieser Diagonalen liegen.

Dieses Verhältnis des Kategoriensprungs/ Wechsels zwischen den Untersuchungstagen veranschaulichen die folgenden Tafeln:

GOT: Wertekategorien zwischen Aufnahme und
Untersuchungstagen unter EMB - INH - SM

EMB-INH-SM		GOT am 15. TAG					TOTAL
		8-40	41-60	61-80	81-160	>161 u/e	ZEILE
GOT bei AUFNAHME	8-40	11	4				15 (42,9)
	41-60	1	2	4		1	8 (22,9)
	61-80	2	1	3	1		7 (20,0)
	81-160	2	3				5 (14,3)
	>161						- -
TOTAL		16	10	7	1	1	35
SPALTE		45,7	28,6	20,0	2,9	2,9	100 %

Tab. 17

EMB-INH-SM		GOT am 30. TAG					TOTAL
		8-40	41-60	61-80	81-160	>161 u/e	ZEILE
GOT bei AUFNAHME	8-40	9	6				15 (42,9)
	41-60	5	2		1		8 (22,9)
	61-80	2	1	3		1	7 (20,0)
	81-160	3	2				5 (14,3)
	>161						- -
TOTAL		19	11	3	1	1	35
SPALTE		54,3	31,4	8,6	2,9	2,9	100 %

Tab. 18

GOT: unter EMB - INH - SM

EMB-INH-SM		GOT am 45. TAG					TOTAL
		8-40	41-60	61-80	81-160	>161 u/le	ZEILE
GOT bei AUFNAHME	8-40	9	3				12 (38,7)
	41-60	2	3	1	1		7 (22,6)
	61-80	3	1	2		1	7 (22,6)
	81-160	2	2			1	5 (16,1)
	>161						- -
TOTAL		16	9	3	1	2	31
SPALTE		51,6	29,0	9,7	3,2	6,5	100%

Tab. 19

EMB-INH-SM		GOT am 60. TAG					TOTAL
		8-40	41-60	61-80	81-160	>161 u/le	ZEILE
GOT bei AUFNAHME	8-40	12	3				15 (42,9)
	41-60	3	4	1			8 (22,9)
	61-80	3	2	1	1		7 (20,0)
	81-160	2		2	1		5 (14,3)
	>161					-	-
TOTAL		20	9	4	2	-	35
SPALTE		57,1	25,7	11,4	5,7	-	100%

Tab. 20

GOT: in den Werteklassen zwischen Aufnahme und
den Untersuchungstagen unter RMP - INH - SM

RMP-INH-SM		GOT am 15. TAG				TOTAL
		8-40	41-60	61-80	81-160 4/12	ZEILE
GOT bei AUFNAHME	8-40	14	3	2	1	21 (75,0)
	41-60	5	2	0	0	7 (25,0)
	61-80	-				- -
	81-160	-				- -
TOTAL		19	5	2	1	28
SPALTE		67,9	17,9	7,1	7,1	100%

Tab. 21

RMP-INH-SM		GOT am 30. TAG				TOTAL
		8-40	41-60	61-80	81-160 4/12	ZEILE
GOT bei AUFNAHME	8-40	15	5	1	1	22 (75,9)
	41-60	6	1	0	0	7 (24,1)
	61-80	-				-
	81-160	-				-
TOTAL		21	6	1	1	29
SPALTE		72,4	20,7	3,4	3,4	100%

Tab. 22

GOT: unter RMP - INH - SM

RMP-INH-SM		GOT am 45. TAG			TOTAL ZEILE
		8-40	41-60	61-80 u/e	
GOT bei AUFNAHME	8-40	14	6	1	21 (77,8)
	41-60	4	2	0	6 (22,2)
	61-80	-	-	-	-
TOTAL		18	8	1	27
SPALTE		66,7	29,6	3,7	100%

Tab. 23

RMP-INH-SM		GOT am 60. TAG			TOTAL ZEILE
		8-40	41-60	61-80	
GOT bei AUFNAHME	8-40	14	5	2	21 (75,0)
	41-60	5	1	1	7 (25,0)
	61-80	-	-	-	-
TOTAL		19	6	3	28
SPALTE		67,9	21,4	10,7	100%

Tab. 24

GOT in der RMP - Gruppe:

	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	- / +	- / +	- / +	- / +
von Aufnahme zu:	5 / 7	6 / 7	4 / 7	5 / 8
vom 15. Tag zum:		6 / 4	6 / 4	5 / 3
vom 30. Tag zum:			3 / 4	4 / 5
vom 45. Tag zum:				3 / 5

(+ = Verschlechterung = höhere Wertekategorie;
- = Verbesserung = niedrigere Wertekategorie.)

GOT in der EMB - Gruppe:

	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	- / +	- / +	- / +	- / +
von Aufnahme zu:	9 / 10	13 / 8	10 / 7	12 / 5
vom 15. Tag zum:		13 / 7	11 / 6	14 / 7
vom 30. Tag zum:			4 / 6	8 / 9
vom 45. Tag zum:				6 / 3

In der EMB - Gruppe überwiegt der Wechsel aus einer höheren in eine niedrigere Werteklasse, sicherlich bedingt durch die größere Anzahl von Patienten mit höheren Ausgangswerten.

In der RMP - Gruppe ist dieses Verhältnis zugunsten des Wechsels in eine höhere Kategorie verschoben, erlaubt aber auf Grund der geringen Fallzahl und der Zuordnungskriterien keine eindeutigen Aussagen.

Insgesamt zeigt der Verlauf der GOT, sowohl bei der Betrachtung der Mittelwerte, als auch der Werteklassen, in der EMB - Gruppe eine rückläufige Tendenz.

In der RMP - Gruppe kommt es zu einem unspezifischen, jedoch statistisch auffälligen Anstieg der GOT zum 15. Tag hin, der sicher mit dem Metabolismus des Rifampicins zu erklären ist (1,10,14,26,44).

GPT : GLUTAMAT - PYRUVAT - TRANSAMINASE

Die Mittelwerte der GPT sind durch einen gleichförmigen Verlauf der beiden Therapiegruppen gekennzeichnet. (Abb. 18)
Bei Aufnahme sind die Mittelwerte der beiden Gruppen signifikant unterschiedlich.

$t = 2,51$ $FG = 62$ $p = 0,015$

Dies ergibt sich aus dem bei der GOT besprochenen Auswahlmodus für die Zuordnung zur RMP-Gruppe und wird in Tabelle 25 dokumentiert.

$(\chi^2 = 2,29$ $FG = 3$ $p = 0,515)$

Nach dem χ^2 -Test herrscht eine Gleichverteilung vor, in der RMP-Gruppe sind jedoch in den Kategorien zwischen 61 und 80 U/l und zwischen 81 und 160 U/l je zwei Patienten weniger als in der EMB-Gruppe.

Im Verlauf der Mittelwerte finden sich am 30., 45. und 60. Tag statistisch auffällige Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

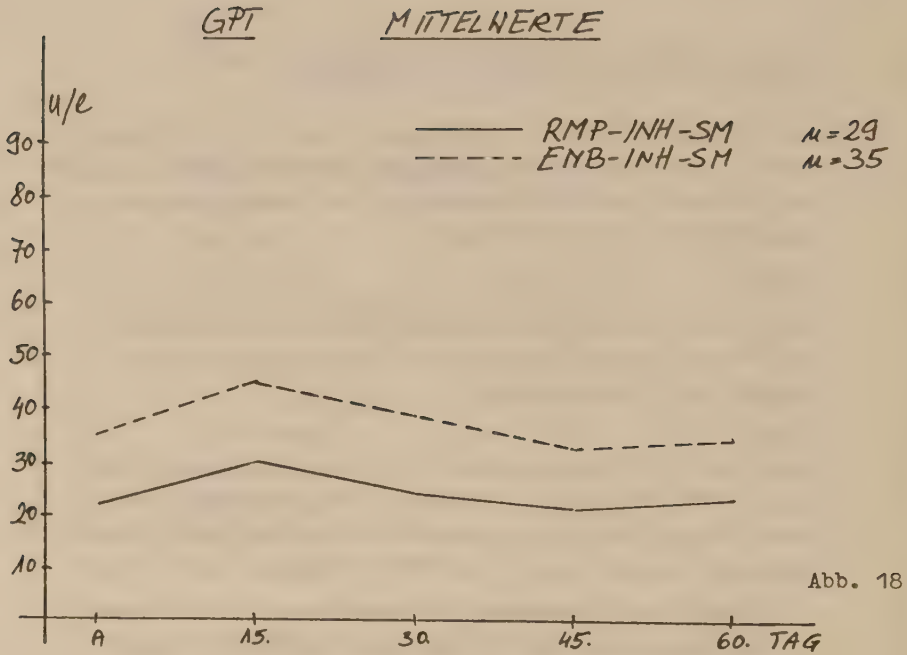
30. Tag:	$t = 2,10$	$FG = 39,94$	$p = 0,043$
45. Tag:	$t = 2,23$	$FG = 44,51$	$p = 0,031$
60. Tag:	$t = 2,07$	$FG = 51,83$	$p = 0,044$

Nach dem χ^2 -Test herrscht nur am 60. Tag eine Ungleichverteilung in den einzelnen Wertekategorien vor. (Die Kontingenztafeln, für die einzelnen Untersuchungstage, sind im Anhang abgebildet.)

Nach einem anfänglichem Anstieg zum 15. Tag kommt es, in beiden Gruppen, zu einem Abfall zum 45. Tag und wieder zu einem geringen Anstieg zum 60. Tag hin.

Nur in der RMP-Gruppe ist dieser Abfall statistisch auffällig: $t = 2,07$; $FG = 25$; $p = 0,048$.

Ansonsten herrscht zwischen den einzelnen Untersuchungstagen, in den Gruppen, kein signifikanter Mittelwerts-



<u>GPT</u> b. AUFNAHME	8-40	41-60	61-80	81-160	>161 u/e	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	25	4	4	2	—	35 (54,7)
RMP-INH-SM	24	3	2	0	—	29 (45,3)
TOTAL SPALTE	49 76,6	7 10,9	6 9,4	2 3,1	—	64 100 %

unterschied.

Verlauf bei gleichen Ausgangswerten

Der Verlauf der GPT bei gleichen Ausgangswerten ist in den Abbildungen 19-21 dargestellt.

Bei Normausgangswerten (8-40 U/l) sind die Mittelwerte der beiden Gruppen, nur bei Aufnahme signifikant unterschiedlich. ($t = 2,84$; $FG = 47$; $p = 0,007$)

In dieser ersten Kategorie kommt es, wie schon beim Gesamtbild der GPT, zu einem Anstieg zum 15. Tag hin.

Bei den Verläufen der Ausgangswerte von 41 bis 60 U/l (Abb. 20) und 61 bis 80 U/l (Abb. 21) finden sich, zwischen den beiden Therapiegruppen, an keinem der Untersuchungstage, ein statistisch signifikanter Mittelwertsunterschied.

Alle drei GPT Verläufe zeigen einen Abfall zum 45. Tag, wobei Abb. 21 am meisten imponiert.

(Die vierte Kategorie, zwischen 81 und 160 U/l ist im Anhang dargestellt.)

Die Kontingenztafeln, T: 26-33, geben die Verteilung der GPT der einzelnen Klassen, an den Untersuchungstagen, in Abhängigkeit der Ausgangswerte wieder.

Die ersten drei Zeilen stehen anstelle von Histogrammen, der entsprechenden Diagramme (Abb. 19-21), denen sie ja entsprechen.

In der EMB-Gruppe ist das Verhältnis der Werte, die in eine niedrigere Wertekategorie wechseln, zu denen, die in eine höhere Klasse überwechseln gleich.

In der RMP-Gruppe überwiegt der Wechsel in eine niedrigere Wertekategorie.

- 46 -

GPT VERLAUF bei

NORM AUSGANGSNERTEN (8-40 U/E)

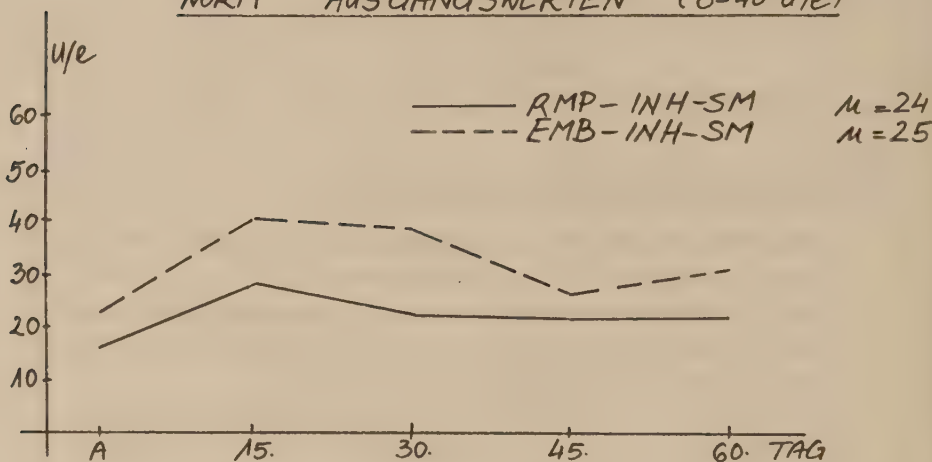


Abb. 19

GPT VERLAUF bei

ERHÖHTEN AUSGANGSNERTEN (41-60 U/E)

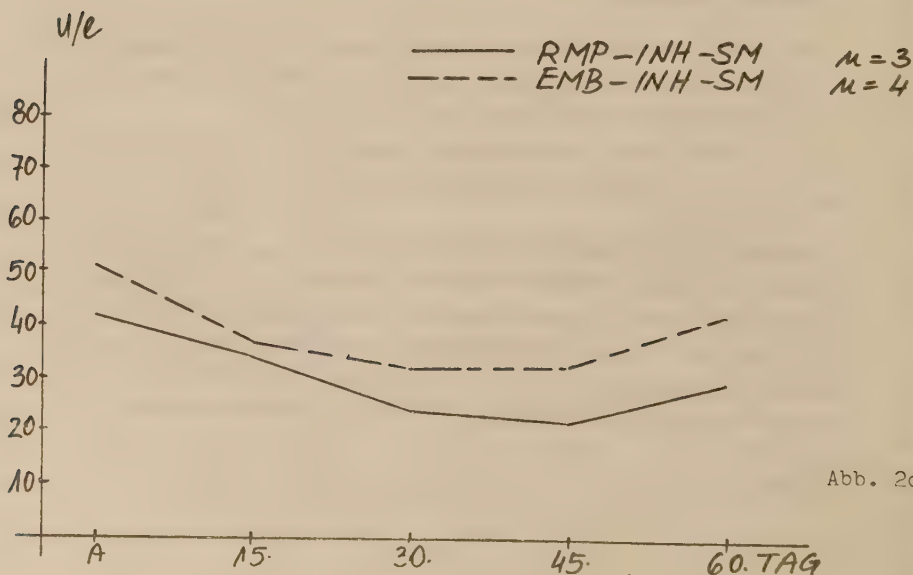


Abb. 20

GPT

VERLAUF bei

ERHÖHTEN AUSGANGSWERTEN (61-80 u/e)

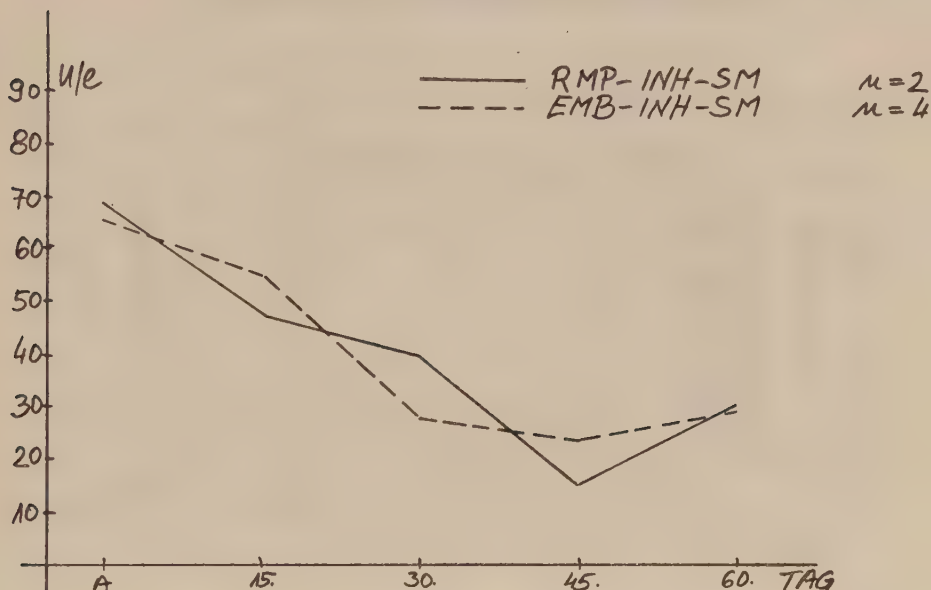


Abb. 21

Dieser Wechsel sieht für die EMB-Gruppe zwischen den einzelnen Testtagen wie folgt aus:

	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
EMB - INH - SM	- / +	- / +	- / +	- / +
von Aufnahme zu:	5 / 5	6 / 6	6 / 5	7 / 7
vom 15. Tag zum:		6 / 4	8 / 5	8 / 8
vom 30. Tag zum:			5 / 3	5 / 5
vom 45. Tag zum:				3 / 5

(- = Übergang niedrigere Kategorie ; Verbesserung ;
+ = Übergang höhere Wertekategorie ; Verschlechterung.)

Für die RMP-Gruppe ergibt dies folgende Konstellation:

GPT: Wertekategorien zwischen Aufnahme und
den Untersuchungstagen unter EMB - INH - SM

EMB-INH-SM		GPT am 15. TAG					TOTAL
		8-40 u/e	41-60 u/e	61-80 u/e	81-160 u/e	>161 u/e	ZEILE
GPT bei AUFNAHME	8-40 u/e	22	1	1		1	25 (71,4)
	41-60 u/e	2	2				4 (11,4)
	61-80 u/e	1	1	1	1		4 (11,4)
	81-160 u/e	1				1	2 (5,7)
	>161 u/e						0 -
TOTAL		26	4	2	1	2	35
SPALTE		74,3	11,4	5,7	2,9	5,7	100%

Tab. 26

EMB-INH-SM		GPT am 30. TAG					TOTAL
		8-40	41-60	61-80	81-160	>161 u/e	ZEILE
GPT bei AUFNAHME	8-40	19	4	1		1	25 (73,5)
	41-60	2	2				4 (11,8)
	61-80	2	1				3 (8,8)
	81-160	1			1		2 (5,9)
	>161 u/e						0 -
TOTAL		24	7	1	1	1	34
SPALTE		70,6	20,6	2,9	2,9	2,9	100%

Tab. 27

GPT: unter EMB - INH - SM

EMB-INH-SM		GPT am 45. TAG				TOTAL ZEILE
		8-40	41-60	61-80	81-160 u/e	
GPT bei AUFNAHME	8-40	20	3	2		25 (73,5)
	41-60	2	1			3 (8,8)
	61-80	4				4 (11,8)
	81-160 u/e				2	2 (5,9)
TOTAL		26	4	2	2	34
SPALTE		76,5	11,8	5,9	5,9	100%

Tab. 28

EMB-INH-SM		GPT am 60. TAG				TOTAL ZEILE
		8-40	41-60	61-80	81-160 u/e	
GPT bei AUFNAHME	8-40	19	3	2	1	25 (71,4)
	41-60	2	1	1		4 (11,4)
	61-80	3	1			4 (11,4)
	81-160 u/e		1		1	2 (5,7)
TOTAL		24	6	3	2	35
SPALTE		68,6	17,1	8,6	5,7	100%

Tab. 29

GPT: Werteklassen zwischen Aufnahme und
Untersuchungstagen unter RMP - INH - SM

RMP-INH-SM		GPT am 15. TAG				TOTAL ZEILE
		8-40	41-60	61-80	81-160 u/e	
GPT bei AUFNAHME	8-40	20	1	1	1	23 (82,1)
	41-60	3				3 (10,7)
	61-80	1		1		2 (7,1)
	81-160 u/e					Ø
TOTAL		24	1	2	1	28
SPALTE		85,7	3,6	7,1	3,6	100 %

Tab. 30

RMP-INH-SM		GPT am 30. TAG				TOTAL ZEILE
		8-40	41-60	61-80	81-160 u/e	
GPT bei AUFNAHME	8-40	22	1	1		24 (82,8)
	41-60	3				3 (10,3)
	61-80	1	1			2 (6,9)
	81-160 u/e					Ø
TOTAL		26	2	1	Ø	29
SPALTE		89,7	6,9	3,4		100 %

Tab. 31

GPT : unter RMP - INH - SM

RMP-INH-SM		GPT am 45. TAG				TOTAL ZEILE
		8-40	41-60	61-80	81-160 u/e	
GPT bei AUFNAHME	8-40	21	2			23 (85,2)
	41-60	3				3 (11,1)
	61-80	1				1 (3,7)
	81-160 u/e					Ø
TOTAL		25	2	Ø	Ø	27
SPALTE		92,6	7,4			100%

Tab. 32

RMP-INH-SM		GPT am 60. TAG				TOTAL ZEILE
		8-40	41-60	61-80	81-160 u/e	
GPT bei AUFNAHME	8-40	22			1	23 (82,1)
	41-60	3				3 (10,7)
	61-80	2				2 (7,1)
	81-160 u/e					Ø
TOTAL		27	Ø	Ø	1	28
SPALTE		96,4			3,6	100%

Tab. 33

	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
RMP - INH - SM:	- / +	- / +	- / +	- / +
von Aufnahme zu:	4 / 3	5 / 2	4 / 2	5 / 1
vom 15. Tag zum:		4 / 2	4 / 1	4 / 1
vom 30. Tag zum:			1 / Ø	3 / Ø
vom 45. Tag zum:				1 / Ø

Diese Beobachtungen über das Verhalten der GPT bestätigen die Ergebnisse anderer Studien des ZKH - Gauting (19,53), wobei der unauffällige Verlauf der GPT unter Rifampicin - Behandlung, vor allem aber der Abfall zum 45. Tag in beiden Gruppen imponiert.

GAMMA - GT : GAMMA - GLUTAMYL - TRANSPEPTIDASE

Die γ -GT ist wie die GOT und die GPT einer der Parameter bei der Überwachung der Therapie mit Antituberkuloika. Ihr Verlauf ist in Abb. 22 dargestellt.

Zwischen der EMB- und der RMP-Gruppe sind die Mittelwerte bei Aufnahme und am 30. Tag statistisch auffällig am 15. Tag statistisch signifikant unterschiedlich. Am 45. und 60. Tag besteht kein Mittelwertsunterschied.

Aufnahme:	$t = 2,04$	$FG = 37,28$	$p = 0,048$
15. Tag:	$t = 2,68$	$FG = 53,21$	$p = 0,010$
30. Tag:	$t = 2,22$	$FG = 40,13$	$p = 0,032$

(inhomogene Varianzen, zweiseitige Testung.)

Im Verlauf der einzelnen Gruppen ist ausschließlich der Anstieg der Mittelwerte zwischen 45. und 60. Tag, in der RMP-Gruppe statistisch auffällig. In der EMB-Gruppe besteht zwischen den einzelnen Untersuchungsstagen kein Unterschied!

Zur Darstellung der Verteilungen der γ -GT werden, wie bei den anderen Parametern, bestimmte Wertekategorien gebildet, wobei hier der Normbereich zwischen 6 und 28 U/l liegt und die höheren Werte in folgende Klassen eingeteilt sind:

29 - 60 U/l; 61 - 120 U/l; und größer 121 U/l.

Tabelle 34 zeigt die Verteilung der γ -GT der beiden Gruppen in diese Klassen. Hier liegt nach dem χ^2 -Test keine Gleichverteilung vor.

$$\chi^2 = 10,72 \quad FG = 3 \quad p = 0,013$$

Die Kontingenztafeln für den 15. bis 60. Tag, die im Anhang abgebildet sind, weisen hingegen eine Gleichverteilung der γ -GT in den einzelnen Klassen an

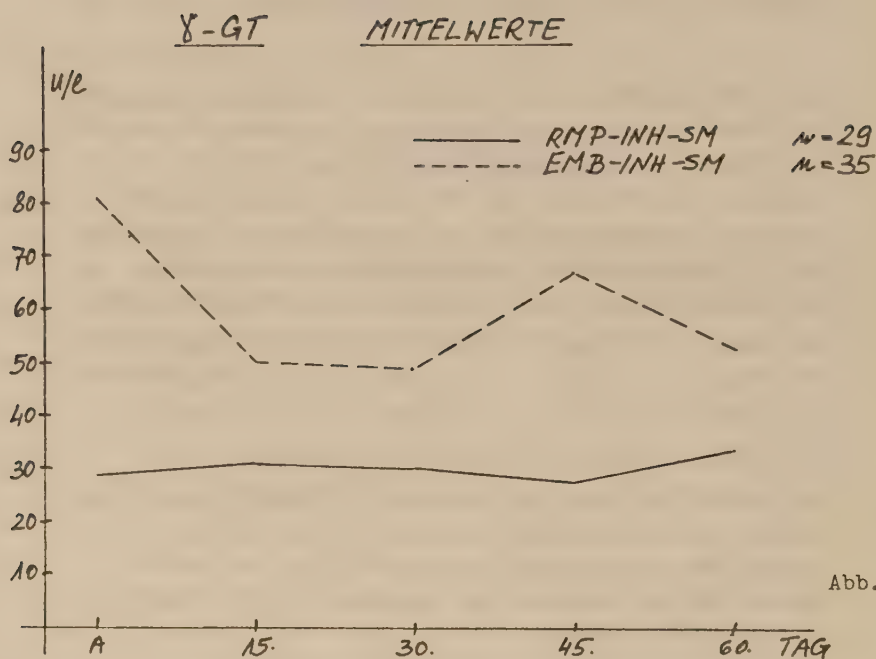


Abb. 22

γ -GT b. AUFNAHME	8-28	29-60	61-120	> 121 u/l	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	11	11	9	4	35(54,7)
RMP-INH-SM	21	4	3	1	29(45,3)
TOTAL SPALTE	32 50,0	15 23,4	12 18,8	5 7,8	64 100%

Tab. 34

diesen Tagen auf.

Verlauf bei gleichen Ausgangswerten

Im Verlauf der Mittelwerte der $\bar{y}$ -GT bei Normausgangswerten (Abb. 23) kommt es in beiden Gruppen zu einem mäßigen Anstieg zum 30. Tag hin. In der EMB-Gruppe fallen die Mittelwerte zum 60. Tag hin ab, in der RMP-Gruppe kommt es in dem gleichen Zeitraum zu einem Anstieg. Hieraus resultiert auch der einzige statistisch auffällige Unterschied zwischen den beiden Gruppen, am 60. Tag. ($t = -2,07$; $FG = 25,53$; $p = 0,049$)

In der EMB-Gruppe sind von den 11 Patienten mit Ausgangswerten im Normbereich, am 60. Tag wieder alle in der Klasse zwischen 6 - 28 U/l. (Tab. 35 bis 38 , 1. Zeile) In der RMP-Gruppe zeigt sich eine Zunahme der Probanden, die in die Klasse zwischen 29 - 60 U/l überwechseln. Am 60. Tag sind es sechs Patienten in dieser Klasse und einer in der Kategorie zwischen 61 und 120 U/l. Dies veranschaulicht wieder den Unterschied zwischen den beiden Gruppen am 60. Tag. (Tab. 39 bis 42 , 1. Zeile)

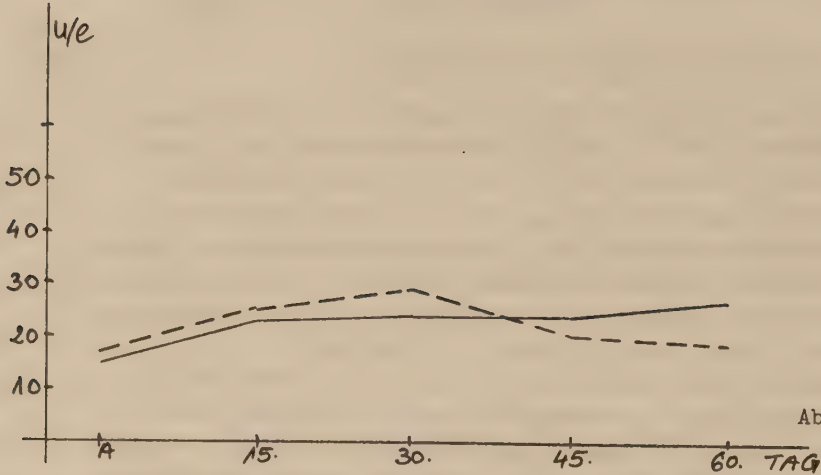
Bei Ausgangswerten zwischen 29 und 60 U/l der $\bar{y}$ -GT zeigt der Verlauf der EMB-Gruppe einen stetigen Abfall. Bei gleichem MW-ten zu Beginn, kommt es in der RMP-Gruppe zu einem stetigen Anstieg zum 45. Tag hin, um dann zum 60. Tag hin auffallend zu steigen. Dies führt zu einem statistisch signifikanten Mittelwertsunterschied der beiden Gruppen an diesem Tag.

$t = -4,07$ $FG = 13$ $p = 0,001$

Hierzu gibt die 2. Zeile in den Tabellen 35 bis 42 eine Momentaufnahme der Verteilung der $\bar{y}$ -GT an den jeweiligen Untersuchungstagen wieder.

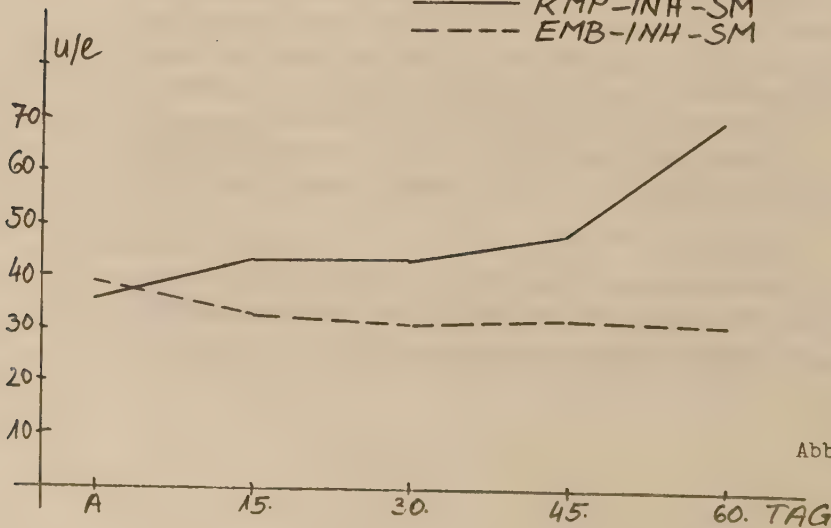
γ -GT VERLAUF bei
NORM AUSGANGSWERTEN (6-28 u/e)

—— RMP-INH-SM $n=21$
----- EMB-INH-SM $n=11$



γ -GT VERLAUF bei
ERHÖHTEN AUSGANGSWERTEN (29-60 u/e)

—— RMP-INH-SM $n=4$
----- EMB-INH-SM $n=11$



8-GT: Wertekategorien zwischen Aufnahme und
Untersuchungstagen unter EMB - INH - SM

EMB-INH-SM		8-GT am 15. TAG				TOTAL ZEILE
		8-28	29-60	61-120	>121 u/e	
8-GT bei AUFNAHME	8-28	7	4			11 (31,4)
	29-60	5	5	1		11 (31,4)
	61-120		2	6	1	9 (25,7)
	>121		1	2	1	4 (11,4)
TOTAL		12	12	9	2	35
SPALTE		34,3	34,3	25,7	5,7	100%

Tab. 35

EMB-INH-SM		8-GT am 30. TAG				TOTAL ZEILE
		8-28	29-60	61-120	>121 u/e	
8-GT bei AUFNAHME	8-28	9	1		1	11 (31,4)
	29-60	7	3	1		11 (31,4)
	61-120		3	5	1	9 (25,7)
	>121		3	1		4 (11,4)
TOTAL		16	10	7	2	35
SPALTE		45,7	28,6	20,0	5,7	100%

Tab. 36

8-GT: unter EMB - INH - SM

EMB-INH-SM		8-GT am 45. TAG				TOTAL ZEILE
		8-28	29-60	61-120	>121 u/2	
8-GT bei AUFNAHME	8-28	10	1			11 (31,4)
	29-60	6	4	1		11 (31,4)
	61-120		6	1	2	9 (25,7)
	>121		3		1	4 (11,4)
TOTAL		16	14	2	3	35
SPALTE		45,7	40,0	5,7	8,6	100 %

Tab. 37

EMB-INH-SM		8-GT am 60. TAG				TOTAL ZEILE
		8-28	29-60	61-120	>121 u/2	
8-GT bei AUFNAHME	8-28	11				11 (31,4)
	29-60	6	5			11 (31,4)
	61-120	1	4	2	2	9 (25,7)
	>121	1	2		1	4 (11,4)
TOTAL		19	11	2	3	35
SPALTE		54,3	31,4	5,7	8,6	100 %

Tab. 38

Y-GT : Wertekategorien zwischen Aufnahme und
Untersuchungstagen unter RMP - INH - SM

RMP-INH-SM		Y-GT am 15. TAG				TOTAL ZEILE
		8-28	29-60	61-120	>121 u/e	
Y-GT bei AUFNAHME	8-28	13	7			20 (71,4)
	29-60	1	2	1		4 (14,3)
	61-120		2	1		3 (10,7)
	>121			1	-	1 (3,6)
TOTAL		14	11	3	-	28
SPALTE		50,0	39,3	10,7	-	100%

Tab. 39

RMP-INH-SM		Y-GT am 30. TAG				TOTAL ZEILE
		8-28	29-60	61-120	>121 u/e	
Y-GT bei AUFNAHME	8-28	15	6			21 (72,4)
	29-60	1	2	1		4 (13,8)
	61-120		3			3 (10,3)
	>121		1		-	1 (3,4)
TOTAL		16	12	1	-	29
SPALTE		55,2	41,4	3,4	-	100%

Tab. 40

Y-GT: unter RMP - INH - SM

RMP-INH-SM		Y-GT am 45. TAG				TOTAL ZEILE
		8-28	29-60	61-120	>121 u/l	
Y-GT bei AUFNAHME	8-28	14	6			20 (74,1)
	29-60		3	1		4 (14,8)
	61-120	1	2			3 (11,1)
	>121	-			-	-
TOTAL		15	11	1	-	27
SPALTE		55,6	40,7	3,7	-	100%

Tab. 41

RMP-INH-SM		Y-GT am 60. TAG				TOTAL ZEILE
		8-28	29-60	61-120	>121 u/l	
Y-GT bei AUFNAHME	8-28	13	6	1		20 (71,4)
	29-60		1	3		4 (14,3)
	61-120		3			3 (10,7)
	>121		1		-	1 (3,6)
TOTAL		13	11	4	-	28
SPALTE		46,4	39,3	14,3	-	100%

Tab. 42

Dieses Ergebnis ist mit gewisser Einschränkung zu betrachten: bei nur vier Patienten in der RMP-Gruppe kann auf das Gesamtverhalten der γ -GT bei Ausgangswerten zwischen 29 und 60 U/l nicht geschlossen werden.

Diese Einschränkung ist für den Verlauf bei Ausgangswerten zwischen 61 und 120 U/l und größer 121 U/l zu machen. Auch hier liegen die Werte der EMB-Gruppe über denen der RMP-Gruppe, sind jedoch an keinem der Untersuchungstage signifikant unterschiedlich. Die Diagramme, die im Anhang abgebildet sind, machen den Einfluß von einer geringen Anzahl von Patienten mit erhöhten Ausgangswerten auf das Gesamtverhalten der γ -GT deutlich.

Die Kontingenztafeln (Tab. 35-42), die hier wieder für Histogramme stehen, erlauben die schon erwähnte Quantifizierung der Besserung bzw. Verschlechterung zwischen den Untersuchungstagen. Die beiden folgenden Übersichten zeigen dieses Wechselverhältnis der beiden Therapiegruppen.

<u>EMB-INH-SM</u>	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	- / +	- / +	- / +	- / -
von Aufnahme zu:	10 / 6	14 / 4	15 / 4	14 / 2
vom 15. Tag zum:		11 / 4	12 / 2	14 / 3
vom 30. Tag zum:			5 / 3	7 / 3
vom 45. Tag zum:				4 / 1

(- = niedrigere Werteklasse ; + = höhere Werteklasse)

<u>RMP-INH-SM</u>	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	- / +	- / +	- / +	- / +
von Aufnahme zu:	4 / 7	5 / 7	3 / 7	4 / 10
vom 15. Tag zum:		5 / 1	5 / 3	5 / 6
vom 30. Tag zum:			3 / 3	2 / 6
vom 45. Tag zum:				0 / 6

Der höhere Anteil der Patienten der EMB-Gruppe, die in eine kleinere Werteklasse wechseln, ist wieder auf

die größere Anzahl erhöhter Ausgangswerte zurückzuführen. In der RMP-Gruppe überwiegt hingegen der Übergang in eine höhere Werteklasse.

Eine weitere Einschränkung zu diesem Gesamtverhalten der γ -GT ist der Einfluß des Faktors Alkohol, der in einem eigenen Kapitel abgehandelt wird.

Hier zeigt sich vor allem in der EMB-Gruppe, bei der Betrachtung des Verlaufs bei Norm-Ausgangswerten und Ausgangswerten zwischen 61 und 120 U/l, ein Anstieg der Mittelwerte zum 30. bzw. 45. Tag, also vorallem während der Therapie, bei den Alkoholikern.

Diese Beobachtung stimmt mit der bei BARTMANN (6) beschriebenen überein. Die Ursache ist weniger der Vor-schaden, sondern der Alkoholkonsum während der Behandlung.

BILIRUBIN GESAMT

Der Verlauf der Mittelwerte des Gesamtbilirubins ist durch ihre Lage innerhalb des Normbereichs gekennzeichnet. (Abb. 23)

An den ersten drei Untersuchungstagen sind sie jedoch zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich.

Aufnahme:	$t = 3,35$	$FG = 57,64$	$p = 0,001$
15. Tag:	$t = 3,54$	$FG = 50,58$	$p = 0,001$
30. Tag:	$t = 2,59$	$FG = 52,87$	$p = 0,013$

Der Abfall zum 15. Tag hin ist in beiden Gruppen signifikant. Für die RMP-Gruppe von 6,04 mg% auf 3,96 mg% ist: $t = 4,32$; $FG = 27$ und $p = 0,000$.

In der EMB-Gruppe von 8,8 mg% auf 5,6 mg% ist: $t = 5,77$; $FG = 34$ und $p = 0,000$.

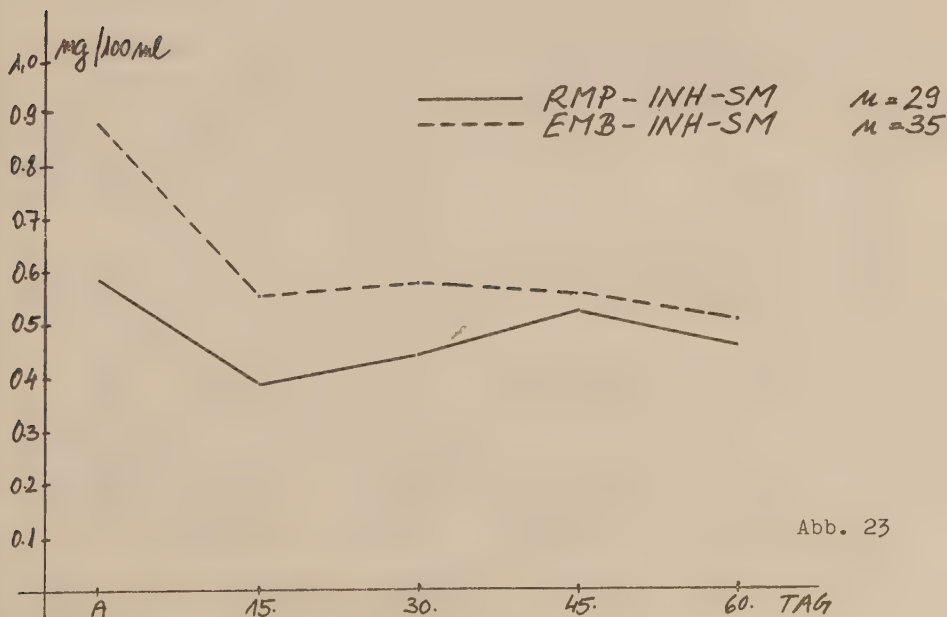


Abb. 23

In der RMP-Gruppe ist auch der Mittelwertsunterschied zwischen erstem und 30. Tag signifikant und zw. Aufnahmetag und 60. Tag statistisch auffällig.

$p_{1-30} = 0,003$; $p_{1-60} = 0,045$.

Hier ist aber auch der Anstieg vom 15. zum 45. Tag statistisch signifikant. $p = 0,005$

In der EMB-Gruppe sind alle Mittelwerte der folgenden Untersuchungstage zum 1. Tag signifikant unterschiedlich. Unter ihnen besteht jedoch kein weiterer statistisch signifikanter Mittelwertsunterschied.

HARNSTOFF UND KREATININ

Bei der Behandlung mit Rifampicin oder Ethambutol zeigen sich im Verlauf der beiden Parameter, Harnstoff und Kreatinin keine Veränderungen.

Kreatinin ist bei allen Patienten zu Beginn und während der gesamten Studie im Normbereich.

Harnstoff zeigt im Verlauf minimalste Erhöhungen über die Norm bei den einzelnen Patienten in beiden Gruppen.

BLUTSENKUNGSGESCHWINDIGKEIT (BSG)

Die BSG der ersten und der zweiten Stunde sind in Abb. 24/5 dargestellt. Sowohl in der 1. als auch in der 2. Stunde liegen die Mittelwerte der BSG der EMB-Gruppe über denen der RMP-Gruppe, unterscheiden sich bei Aufnahme und am 15. Tag nicht voneinander. Ein statistisch auffälliger Mittelwertsunterschied besteht bei beiden Messungen am 30. Tag.

BSG 1. Stunde	$t = 2,25$	FG = 55,25	$p = 0,028$
BSG 2. Stunde	$t = 2,18$	FG = 62	$p = 0,033$

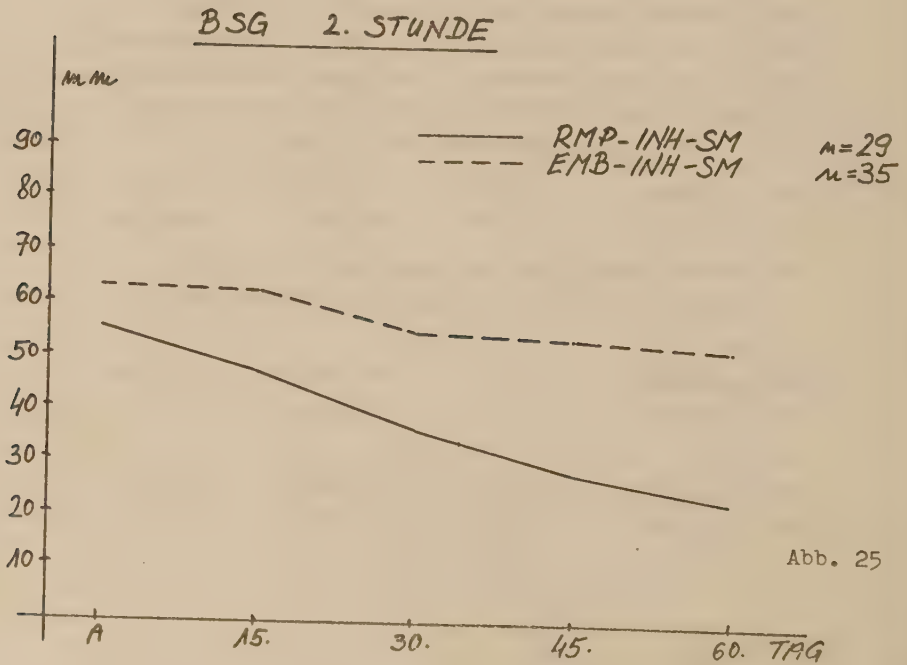
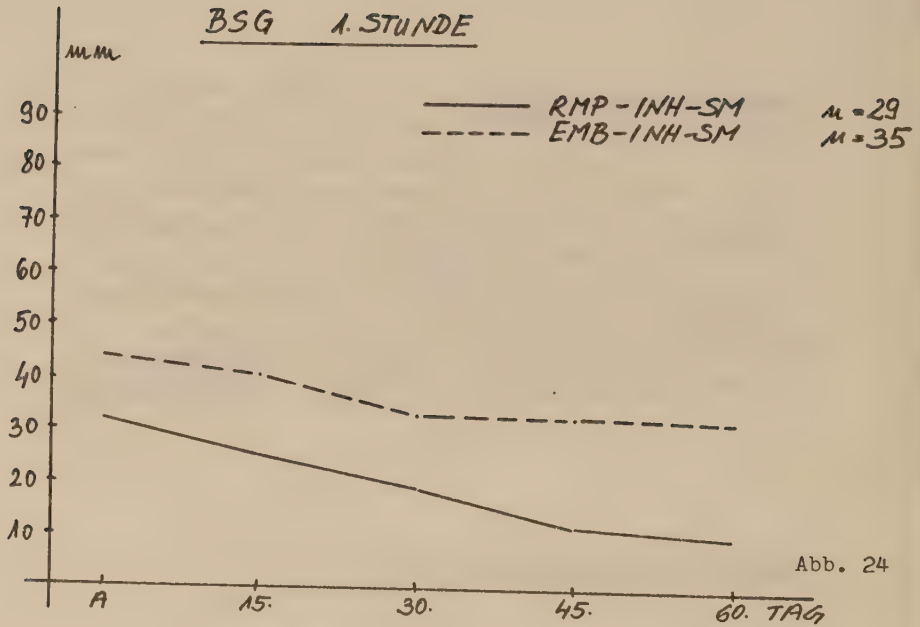
Statistisch signifikant unterschiedlich sind die Mittelwerte am 45. und 60. Tag, bei beiden Stunden.

45. Tag

BSG 1. Stunde	$t = 3,59$	FG = 44,36	$p = 0,001$
BSG 2. Stunde	$t = 3,44$	FG = 54,91	$p = 0,001$

60. Tag

BSG 1. Stunde	$t = 3,45$	FG = 42,50	$p = 0,001$
BSG 2. Stunde	$t = 3,69$	FG = 52,46	$p = 0,001$



HARNSÄURE

Der Verlauf der Mittelwerte der Harnsäure, für alle Probanden dieser Studie, zeigt in beiden Gruppen, einen Anstieg zum 15. Tag hin. Danach verlaufen die Mittelwerte in gleicher Höhe zum 60. Tag hin (Abb. 26 a). Zwischen den beiden Gruppen herrscht bei Aufnahme ein signifikanter Mittelwertsunterschied.

$t = 2,82$ $FG = 62$ $p = 0,006$

Der durch den Anstieg zum 15. Tag bewirkte Unterschied ist nur in der RMP-Gruppe signifikant.

$t = -5,13$ $FG = 27$ $p = 0,000$

(Dadurch auch der Mittelwertsunterschied zum 30., 45. und 60. Tag.)

Bei dem Verlauf der Mittelwerte gleicher Ausgangskategorien (siehe auch Tab. 43) besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Auch die Verteilung der Harnsäure, in diese Kategorien, ist für die beiden Gruppen an den einzelnen Untersuchungstagen nicht unterschiedlich. (Kontingenztafeln liegen im Anhang bei.)

Harnsäure unter Urikosurika.

Die Beurteilung des Verlaufs der Harnsäure ist dadurch erschwert, daß keine experimentellen Bedingungen, sondern das normale Behandlungsbild beibehalten wird, wobei die Erhöhung der Harnsäure über die Norm, mit Harnsäuresenkern vom Typ Urikosurika behandelt wird.

Dies ist in der RMP-Gruppe zweimal, vom 30. Tag an notwendig.

HARNSÄURE

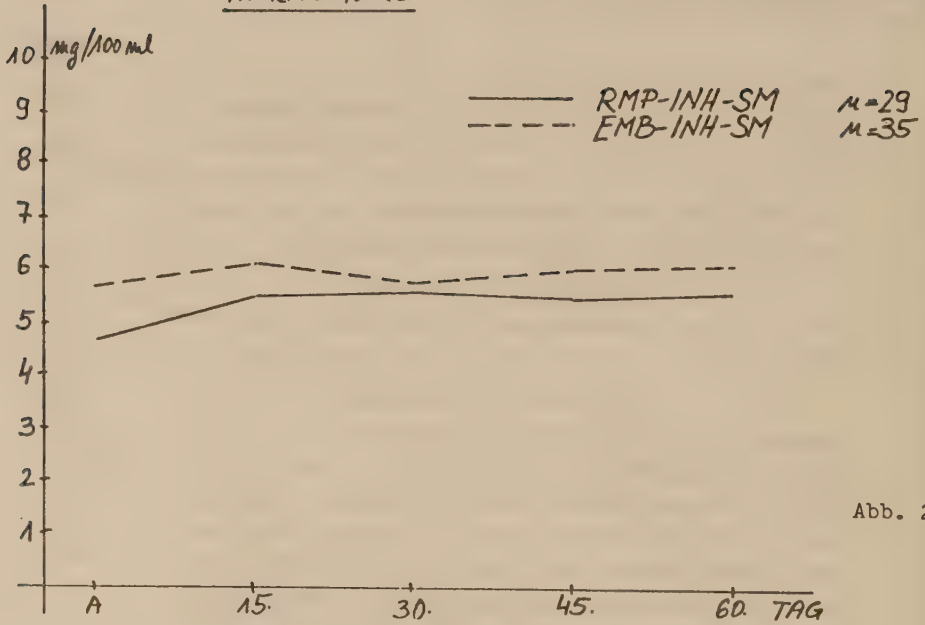


Abb. 26a

HARNSÄURE b. AUFNAHME	2,4-6,5	6,6-7,5	7,6-8,5	> 8,6 mg %	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	25	7	2	1	35 (54,7)
RMP-INH-SM	26	3	0	0	2 (45,3)
TOTAL SPALTE	51 79,7	10 15,6	2 3,1	1 1,6	64 100%

Tab. 43

HARNSÄURE

Der Verlauf der Mittelwerte der Harnsäure, für alle Probanden dieser Studie, zeigt in beiden Gruppen, einen Anstieg zum 15. Tag hin. Danach verlaufen die Mittelwerte in gleicher Höhe zum 60. Tag hin (Abb. 26 a). Zwischen den beiden Gruppen herrscht bei Aufnahme ein signifikanter Mittelwertsunterschied.

$t = 2,82$ $FG = 62$ $p = 0,006$

Der durch den Anstieg zum 15. Tag bewirkte Unterschied ist nur in der RMP-Gruppe signifikant.

$t = -5,13$ $FG = 27$ $p = 0,000$

(Dadurch auch der Mittelwertsunterschied zum 30., 45. und 60. Tag.)

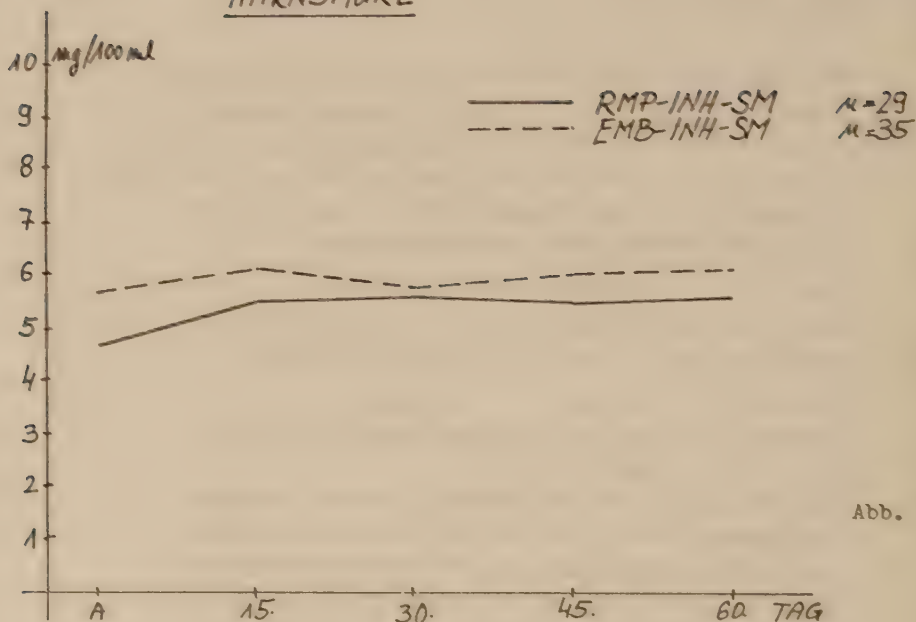
Bei dem Verlauf der Mittelwerte gleicher Ausgangskategorien (siehe auch Tab. 43) besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Auch die Verteilung der Harnsäure, in diese Kategorien, ist für die beiden Gruppen an den einzelnen Untersuchungstagen nicht unterschiedlich. (Kontingenztafeln liegen im Anhang bei.)

Harnsäure unter Urikosurika.

Die Beurteilung des Verlaufs der Harnsäure ist dadurch erschwert, daß keine experimentellen Bedingungen, sondern das normale Behandlungsbild beibehalten wird, wobei die Erhöhung der Harnsäure über die Norm, mit Harnsäuresenkern vom Typ Urikosurika behandelt wird.

Dies ist in der RMP-Gruppe zweimal, vom 30. Tag an notwendig.

HARNSÄURE



HARNSÄURE b. AUFNAHME	2,4-6,5	6,6-7,5	7,6-8,5	> 8,6 mg %	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	25	7	2	1	35 (54,7)
RMP-INH-SM	26	3	0	0	2 (45,3)
TOTAL SPALTE	51 79,7	10 15,6	2 3,1	1 1,6	64 100%

Tab. 43

In der EMB-Gruppe ist dies zwölfmal nötig, wobei in sechs Fällen eine Gicht bekannt ist und diese Patienten von Beginn bis Ende der Studie behandelt werden. Bei den anderen sechs ergibt sich folgende Behandlungsnotwendigkeit:

1. 3 Patienten ab 15. Tag bis Ende der Studie.
2. 1 Patient ab 15. Tag für 2 Wochen.
3. 1 Patient ab 15. Tag für 4 Wochen.
4. 1 Patient ab 45. Tag bis Ende der Studie

zu 1.: Bei diesen drei Patienten kommt es zu einem Anstieg der Harnsäure von 6,13 mg% auf 9,17 mg% im Mittel. Nach Gabe von Urikosurika normalisieren sich die Mittelwerte wieder (Abb.27).

zu 2.: Bei diesem Patienten kommt es während der Therapie mit EMB zu einem Anstieg von 4,6 mg% bei Aufnahme auf 6,6 mg% am 15. Tag. Die Behandlung von zwei Wochen mit Urikosurika bewirkt einen Abfall auf 2,6 mg% am 30. Tag. Nach Abbruch der Therapie kommt es zu einem erneuten Anstieg der Harnsäure auf 7,5 mg% am 45. Tag (60. Tag 6,9mg% ohne weitere Therapie) (Abb. 28).

zu 3.: Dieser Patient zeigt einen Anstieg der Harnsäure von 6,2 mg% auf 7,5 mg%, von Aufnahme zum 15. Tag hin. Nach vierwöchiger Therapie fällt der Harnsäure auf 1,9mg% und steigt nach Abbruch der Therapie auf 7,0 mg% am 60. Tag an (Abb.28).

zu 4.: Bei diesem Patienten kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Harnsäure von 4,0mg% bei Aufnahme auf 8,3 am 45. Tag. Unter Therapie mit Urikosurika kommt es zu einer Normalisierung am 60. Tag von 5,2 mg% (Abb.28).

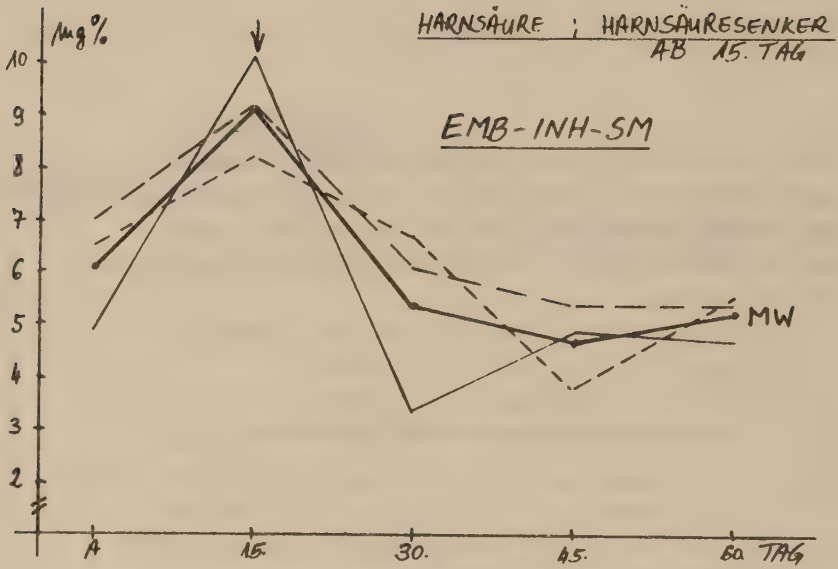


Abb. 27

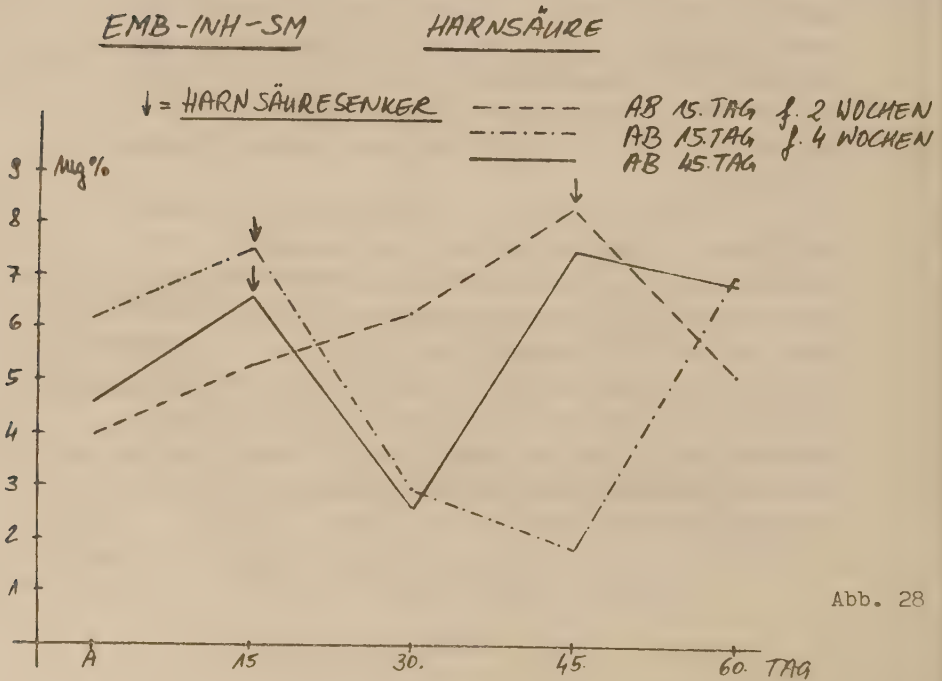


Abb. 28

Nach Ausschluß dieser mit Harnsäuresenkern behandelten Patienten beider Therapiegruppen ergibt dies, den Mittelwerten des Gesamtkollektivs gegenübergestellt, das Bild der Abbildung 26 b. In beiden Gruppen kommt es zu einem Anstieg der Harnsäure im Mittel um $0,9 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ in der EMB-Gruppe und um $1,1 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ in der RMP-Gruppe, zwischen Aufnahme und 60. Tag, bei den nicht-behandelten Fällen. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bzw. den Mittelwerten der Untersuchungstage der einzelnen Therapiegruppen lassen sich nicht ermitteln.

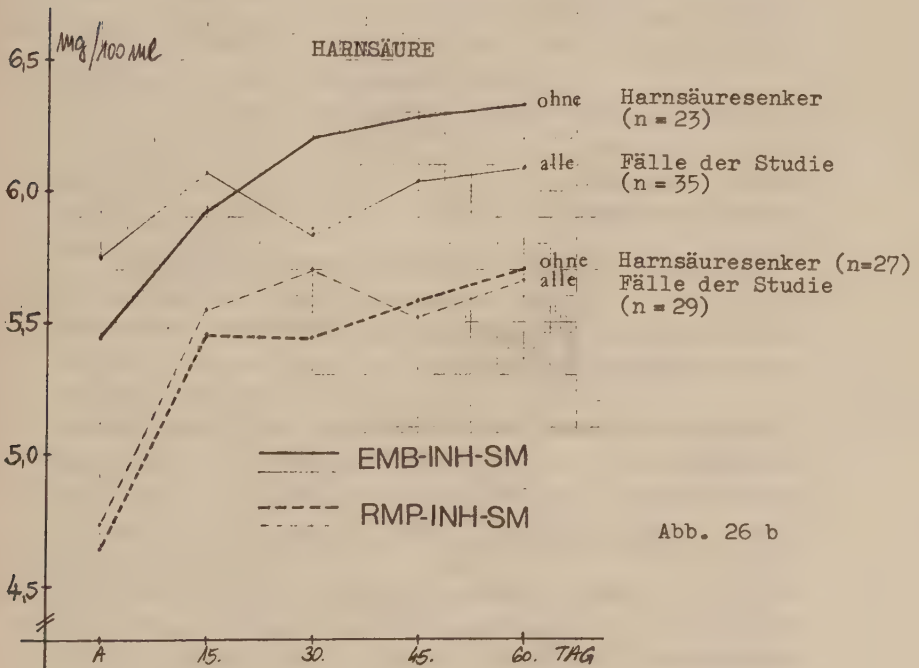


Abb. 26 b: Harnsäure ohne Harnsäuresenker/
Harnsäure alle Fälle der Studie

Die Tabellen 44 bis 47 zeigen das Verhalten der Harnsäure in Wertekategorien zwischen Aufnahme und den Untersuchungstagen auf. Die Darstellung zeigt wieder alle Patienten, die mit EMB-INH-SM behandelt wurden. (Dazu in Klammern die Patienten, die gleichzeitig Harnsäuresenker erhielten.)

Es kommt im Verlauf der Behandlung zu folgenden Konstellationen der Erhöhung (+) (Überwechseln in eine höhere Wertekategorie) bzw. Erniedrigung (-) (Überwechseln in eine kleinere Werteklasse) der Harnsäure.

Harnsäure in der EMB-Gruppe:

(alle Fälle)	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
von Aufnahme zu:	11 / 5	8 / 6	9 / 6	13 / 6
vom 15. Tag zum:		5 / 8	7 / 10	6 / 6
vom 30. Tag zum:			5 / 5	9 / 5
vom 45. Tag zum:				9 / 5

Die beiden folgenden Schemata zeigen die Anzahl der Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten des gesamten Kollektivs und nach Ausschluß der, mit Harnsäuresenkern behandelten Patienten.

(alle Pat.)	Aufn.	15.Tag	30.Tag	45. Tag	60.Tag
EMB-INH-SM:	10	15	12	9	16
RMP-INH-SM:	3	6	7	4	7

ohne Harnsäuresenker: EMB: n = 23; RMP: n = 28

	Aufn.	15.Tag	30.Tag	45.Tag	60.Tag
EMB-INH-SM:	4	8	10	7	12
RMP-INH-SM:	2	5	5	4	7

In der EMB-Gruppe kommt es zwar häufiger zu einem Anstieg, das Verhältnis zwischen EMB- und RMP-Gruppe

bleibt jedoch annähernd gleich.

Aus den Tabellen 44-47 läßt sich wie schon gezeigt das Verhältnis des Überwechsels in eine höhere bzw. niedrigere Werteklasse ablesen. Im Folgenden ist nur dies Verhältnis für die nicht urikosurisch behandelten Patienten der EMB- und RMP-Gruppe dargestellt.

Harnsäure in der EMB-Gruppe: (n=23)

	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
von Aufnahme zu:	5 / 1	7 / 1	5 / 1	10 / 1
vom 15. Tag zum:		4 / 2	6 / 4	6 / 2
vom 30. Tag zum:			3 / 3	7 / 4
vom 45. Tag zum:				7 / 4

Harnsäure in der RMP-Gruppe: (n=27)

	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
von Aufnahme zu:	5 / 0	5 / 2	4 / 1	7 / 2
vom 15. Tag zum:		2 / 3	2 / 3	5 / 4
vom 30. Tag zum:			1 / 2	4 / 3
vom 45. Tag zum:				4 / 2

Auch hier zeigt sich, daß es in der EMB-Gruppe häufiger zu einem Überwechseln in eine höhere Werteklasse, als in der RMP-Gruppe kommt.

Diese Darstellung, sowie die Vergleiche der Mittelwerte nach dem T-Test und die Verteilung der Werteklassen nach dem χ^2 -Test, der beiden Therapiegruppen, lassen keinen Schluß über die Wirkung von Ethambutol auf den Harnsäureanstieg zu.

Einige Autoren nahmen die Möglichkeit einer Hyperuricämie unter Ethambutol an (38, 13, 61).

Andere fanden zwar unter EMB-Therapie der Tuberkulose einen Harnsäureanstieg, der allerdings keine Abhängigkeit von der EMB-Anwendung aufwies (37).

Harnsäure unter EMB - INH - SM

EMB-INH-SM		HARNSÄURE am 15. TAG				TOTAL ZEILE
		2,4-6,5	6,6-7,5	7,6-8,5	>8,6 mg%	
HARNSÄURE b. AUFNAHME	2,4-6,5	16 ₍₂₎	6 ₍₂₎	2 ₍₁₎	1 ₍₁₎	25 (71,4)
	6,6-7,5	2 ₍₁₎	3		2 ₍₂₎	7 (20,0)
	7,6-8,5	1 ₍₁₎	1 ₍₁₎			2 (5,7)
	>8,6	1 ₍₁₎				1 (2,9)
TOTAL		20	10	2	3	35
SPALTE		57,1	28,6	5,7	8,6	100%

Tab. 44

In () Klammern die Patienten, die urisosurisch behandelt wurden.

EMB-INH-SM		HARNSÄURE am 30. TAG				TOTAL ZEILE
		2,4-6,5	6,6-7,5	7,6-8,5	>8,6 mg%	
HARNSÄURE b. AUFNAHME	2,4-6,5	17 ₍₅₎	7 ₍₁₎		1	25 (71,4)
	6,6-7,5	3 ₍₂₎	3	1 ₍₁₎		7 (20,0)
	7,6-8,5	1 ₍₁₎	1 ₍₁₎			2 (5,7)
	>8,6	1 ₍₁₎				1 (2,9)
TOTAL		22	11	1	1	35
SPALTE		62,9	31,4	2,9	2,9	100%

Tab. 45

Harnsäure unter EMB - INH - SM

EMB-INH-SM		HARNSÄURE am 45. TAG				TOTAL ZEILE
		24-6,5	6,6-7,5	7,6-8,5	>8,5 mg%	
HARNSÄURE b. AUFNÄHME	24-6,5	18 ₍₄₎	4 ₍₁₎	2 ₍₁₎	1	25 (71,4)
	6,6-7,5	3 ₍₂₎	2 ₍₁₎	1	1	7 (20,0)
	7,6-8,5	2 ₍₂₎				2 (5,7)
	>8,6	1 ₍₁₎				1 (2,9)
TOTAL		24	6	3	2	35
SPALTE		68,6	17,1	8,6	5,7	100%

Tab. 46

In () Klammern die Patienten, die urikosurisch behandelt wurden.

EMB-INH-SM		HARNSÄURE am 60. TAG				TOTAL ZEILE
		24-6,5	6,6-7,5	7,6-8,5	>8,6	
HARNSÄURE b. AUFNÄHME	24-6,5	14 ₍₄₎	10 ₍₂₎	1		25 (71,4)
	6,6-7,5	3 ₍₂₎	2	1 ₍₁₎	1	7 (20,0)
	7,6-8,5	1 ₍₁₎	1 ₍₁₎			2 (5,7)
	>8,6	1 ₍₁₎				1 (2,9)
TOTAL		19	13	2	1	35
SPALTE		54,3	37,1	5,7	2,9	100%

Tab. 47

Postlethwaite et al. (49, 50) führen diese Erhöhung auf eine verminderte Harnsäure Clearance zurück, wobei sie zwischen "Responders" und "Nonresponders" (48) unterscheiden. Andere Autoren (16, 36) konnten keine Harnsäureretention finden. Vielmehr ließ sich eine Abhängigkeit zu anderen Faktoren, wie Zunahme des Körpergewicht, Rekonvalenzen und chronischem Alkoholismus nachweisen, also Faktoren, die selbst mit der Tuberkulose korrelieren (37). Der Einfluß von Alkohol auf den Verlauf der Harnsäure ist im Kapitel "Laborparameter und Alkoholismus" dargestellt.

Auch hier läßt sich kein Einfluß des Faktors "Alkohol" auf die Harnsäure feststellen. In der EMB-Gruppe liegen die Mittelwerte an allen Untersuchungstagen bei den Alkoholikern unter jenen der Nichtalkoholiker und unterscheiden sich an keinem Testtag signifikant voneinander. Bei den mit RMP-INH-SM liegen die Mittelwerte der Harnsäure der Alkoholiker über denen der Nichtalkoholiker, unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Auch läßt sich, der geringen Fallzahl wegen keine eindeutige Aussage über den Einfluß des Faktors Alkohol auf den Verlauf der Harnsäure machen.

SPUTUMKONVERSION

Einer der objektivsten Parameter des Heilungserfolges, bzw. der Wirksamkeit von Antituberkuloika und ihrer Kombinationen, ist der Grad der Bakterienausscheidung und Abnahme derselben während der Therapie (60,62,11,12). Mit dem Eingangs gezeigten Schema von Herrn Professor Petersen, über die Klassifikation von mikroskopischen Ausstrichen und Kulturen, läßt sich die Sputumkonversion darstellen.

Ordnet man jedem Symbol aus diesem Schema eine Zahl, in aufsteigender Reihenfolge zu, wie dies für die Eingabe in die EDV-Anlage nötig ist, so ergibt dies folgendes Bild:

zugeordnete Zahl:	1	2	3	4	5	6
Symbol Kultur:	Neg.	K	(+)	+	++	+++
Symbol Ausstrich:	Neg.	+	++	+++	++++	

Mit Hilfe dieser Zahlen lassen sich nun eine Reihe von Mittelwerten berechnen und damit den Verlauf der Bakterienausscheidung darstellen.

Die Kontingenztafel (Tab. 48) zeigt die Verteilung der mikroskopischen Ausstriche, der beiden Therapiegruppen bei Aufnahme. (Nach dem χ^2 -Test liegt hier eine Gleichverteilung in den beiden Gruppen vor.

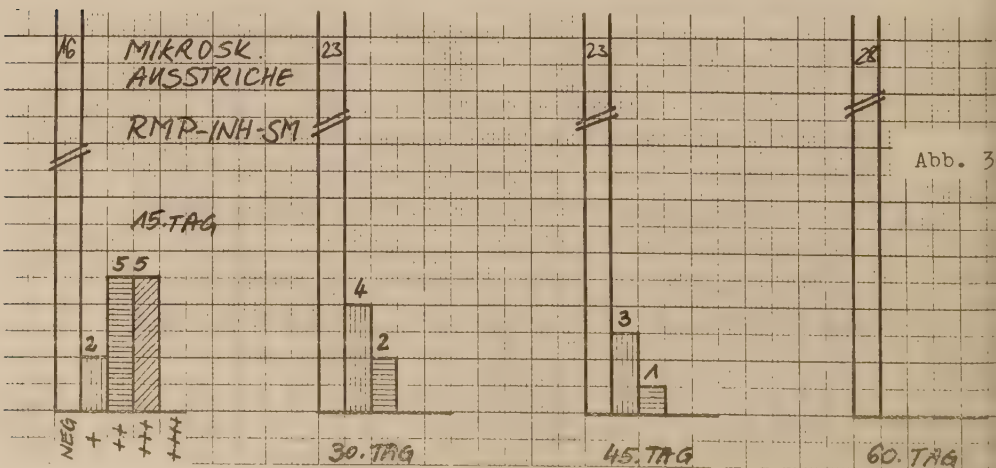
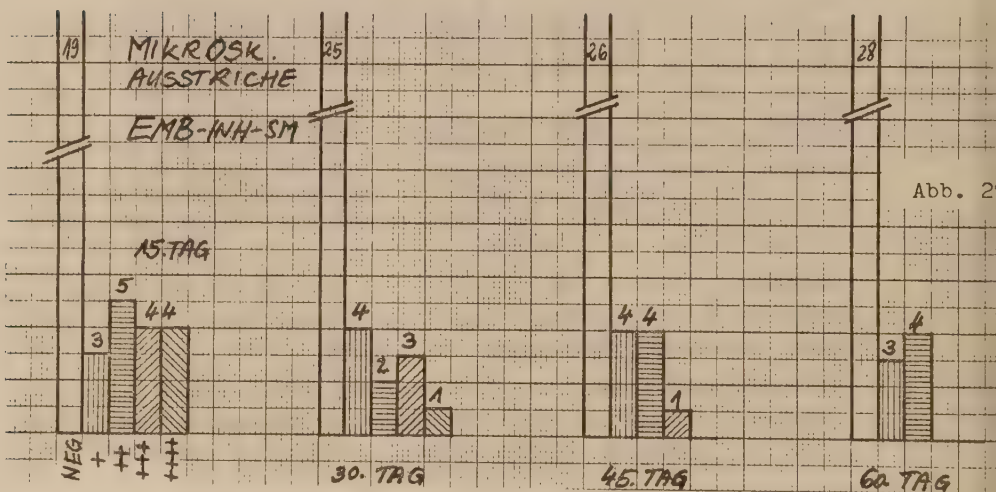
$$\chi^2 = 3,088; \quad FG = 4; \quad p = 0,54)$$

Die darunter abgebildeten Histogramme geben die Verteilung der Ausstriche an den einzelnen Untersuchungstagen wieder. (Die entsprechenden Kontingenztafeln liegen im Anhang bei.)

Die Kontingenztafel (Tab. 49) stellt die Verteilung der Kulturen in den beiden Gruppen, bei Aufnahme, dar.

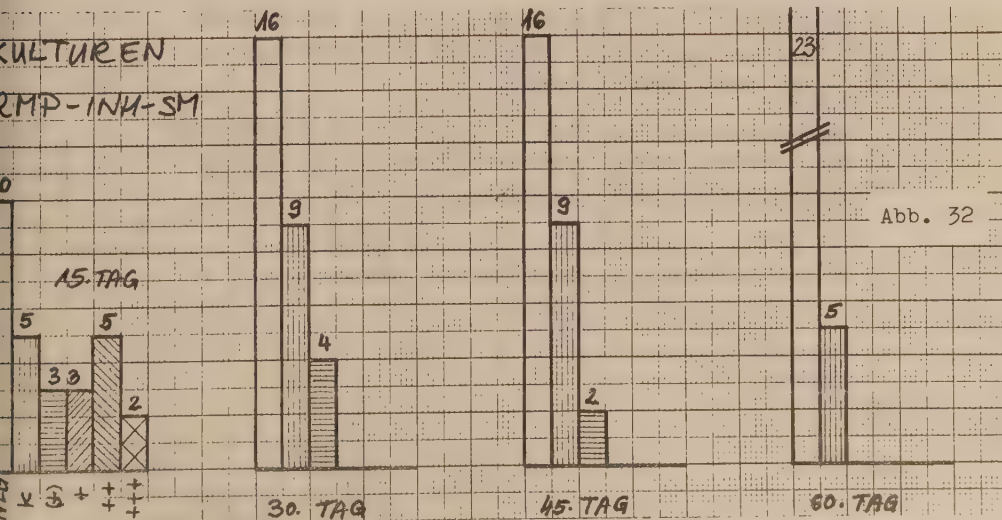
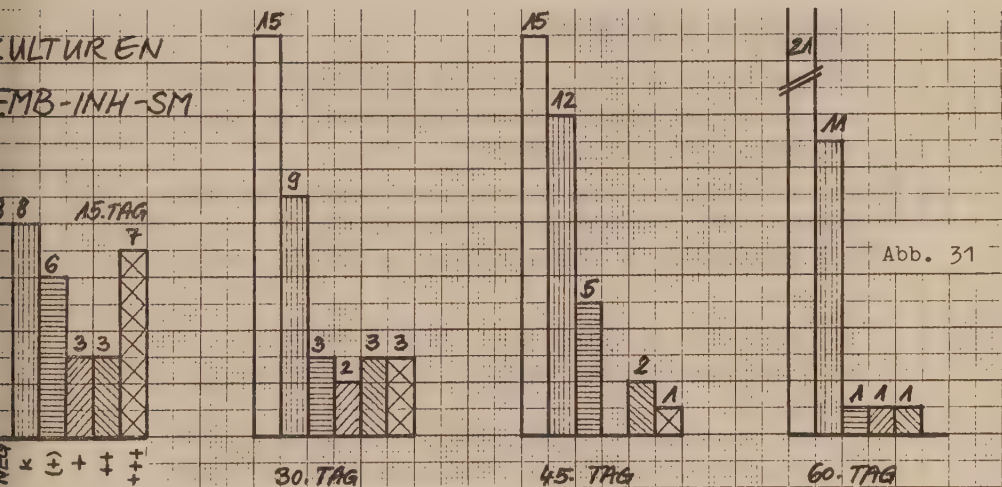
AUSSTRICHE b. AUFNAHME	Neg.	+	++	+++	++++	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	10	2	6	7	10	35 (54,7)
RMP-INH-SM	9	2	1	7	10	29 (45,3)
TOTAL SPALTE	19 29,7	4 6,3	7 10,9	14 21,9	20 31,3	64 100%

Tab. 48



KULTUREN b. AUFNAHME	Neg.	K	(+)	+	++	+++	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	4	5	3	5	4	14	35 (54,7)
RMP-INH-SM	9	2	1	1	3	13	29 (45,3)
TOTAL SPALTE	13 20,3	7 10,9	4 6,3	6 9,4	7 10,9	27 42,2	64 100%

Tab. 49



Auch hier liegt eine Gleichverteilung vor.

$$\chi^2 = 6,55 \quad FG = 5 \quad p = 0,25$$

Die Histogramme geben die Verteilung der Kulturen, der beiden Gruppen, an den Untersuchungstagen wieder. (Die entsprechenden Kontingenztabellen sind im Anhang wiedergegeben.)

Verlauf der Mittelwerte.

Der direkteste Vergleich der beiden Gruppen, ist der mit Hilfe der Darstellung der Mittelwerte an den jeweiligen Untersuchungstagen.

Die Mittelwerte der mikroskopischen Ausstriche sämtlicher Fälle dieser Studie zeigt Abb. 33.

Die Mittelwerte der Kulturen sind in Abb. 34 dargestellt.

Für diese Kurven lassen sich nun eine Reihe von Mittelwertsunterschieden mit Hilfe des T-Tests berechnen.

1. Für unabhängige Stichproben, zwischen den beiden Therapiegruppen an den jeweiligen Untersuchungstagen.
2. Für abhängige Stichproben, d.h. den Unterschied der Mittelwerte der einzelnen Untersuchungsstage der jeweiligen Gruppen.

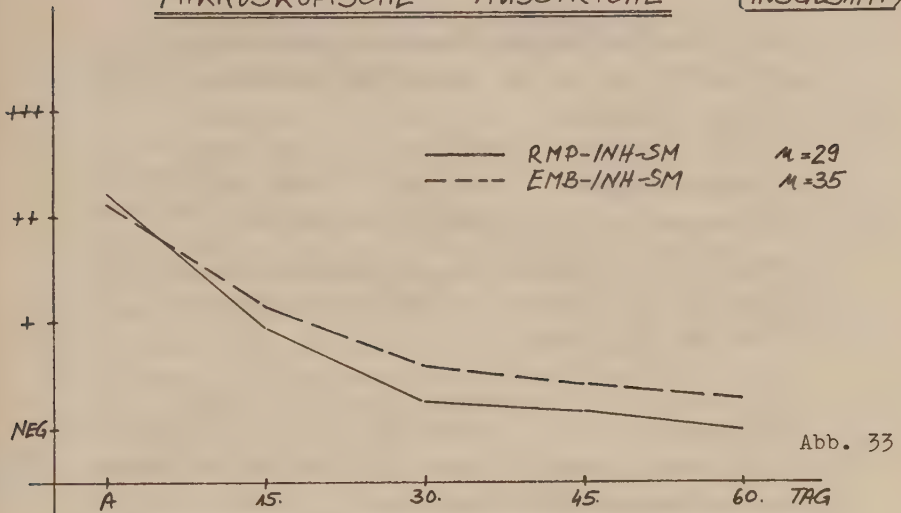
Zu 1.: Zwischen den beiden Therapiegruppen liegt bei den mikroskopischen Ausstrichen nur am 60. Tag ein statistisch auffälliger Unterschied vor.

$$p = 0,017 \quad t = 2,46 \quad FG = 61$$

(homogene Varianzen, zweiseitige Testung.)

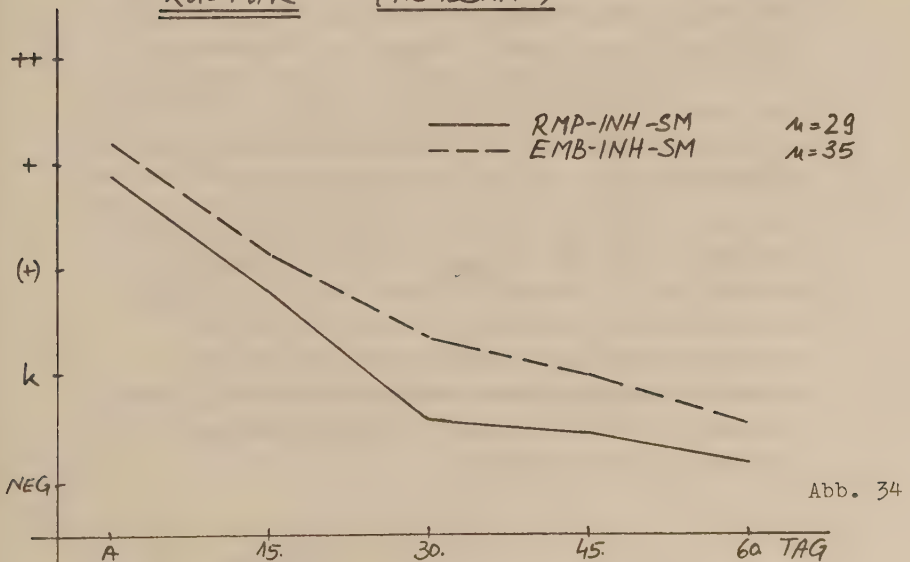
BAKTERIENAUSSCHEIDUNG

MIKROSKOPISCHE AUSSTRICHE (INSGESAMT)



BAKTERIENAUSSCHEIDUNG

KULTUR (INSGESAMT)



Der Unterschied der Mittelwerte der Kulturen ist am 30., 45. und 60. Tag statistisch auffällig.

30. Tag: $p = 0,016$ $t = 2,49$ $FG = 48,29$

45. Tag: $p = 0,04$ $t = 2,10$ $FG = 52,92$

60. Tag: $p = 0,026$ $t = 2,29$ $FG = 48,03$

(inhomogene Varianzen, zweiseitige Testung.)

Sowohl bei den Ausstrichen, als auch bei den Kulturen liegen die Mittelwerte der RMP-Gruppe unterhalb jenen der EMB-Gruppe.

Zu 2.: In beiden Abbildungen ist sowohl in der RMP-Gruppe, als auch in der EMB-Gruppe ein steiler Abfall zum 30. Tag und dann eine Abflachung der Kurven zum 60. Tag zu beobachten.

Abfall und Abflachung lassen sich auch zahlenmäßig dokumentieren.

Bei den Ausstrichen (Abb. 33) sind die Mittelwerte zwischen Aufnahme und 15. Tag und zwischen 15. Tag und 30. Tag, sowohl in der EMB, als auch in der RMP-Gruppe signifikant unterschiedlich.

In beiden Gruppen besteht jedoch kein Unterschied zwischen den Mittelwerten des 30. und 45. Tages und denen zwischen dem 45. und 60. Tag.

In der EMB-Gruppe ist der Mittelwertsunterschied zwischen 30. und 60. Tag wieder signifikant.

Der Verlauf der Kulturen zeigt ein ähnliches Bild. (Abb. 34) In der EMB-Gruppe sind die Mittelwerte zwischen den einzelnen Untersuchungstagen jeweils unterschiedlich. Lediglich in der RMP-Gruppe zeigen die Mittelwerte zwischen 30. und 45. Tag keinen Unterschied, zwischen 30. und 60. Tag findet sich jedoch wieder ein statistisch signifikanter Unterschied der Kulturen.

MIKROSKOPISCHE AUSSTRICHE UND KULTUREN BEI GLEICHEN AUSGANGSWERTEN

Im Folgenden sind die Mittelwerte von Ausstrichen und Kulturen dargestellt, die bei Aufnahme gleiche Ausscheidungsstärke aufweisen.

Die Diagramme der Ausstriche mit Ausgangswerten +, ++ und die der Kulturen mit den Werten: K, (+), +, liegen, wegen ihrer geringen Fallzahl (s.a. Tab. 48/49) im Anhang bei. In diesen Fällen sind sämtliche berechnete T-Tests zwischen der EMB und RMP-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich.

Den Verlauf der Ausstriche mit den Ausgangswerten +++ stellt Abb. 35 dar. Wie für die niedrigeren Ausgangswerte der mikroskopischen Ausstriche ist auch hier an keinem der Untersuchungstage ein Mittelwertsunterschied nachzuweisen.

Die in Abb. 36 dargestellten Ausstriche mit Ausgangswerten ++++ weisen lediglich am 60. Tag einen Unterschied zwischen der EMB und der RMP-Gruppe auf.

$p = 0,013$ $t = 2,75$ bei 18 Freiheitsgraden.
(homogene Varianzen, zweiseitige Testung.)

Von den jeweils 10 Fällen, die bei Aufnahme die Ausscheidungsstärke ++++ aufweisen, sind am 60. Tag in der RMP-Gruppe sämtliche Fälle negativ. In der EMB-Gruppe sind die Hälfte negativ und von den verbleibenden fünf sind am 60. Tag 3 ++ und 2 + positiv.

Bei den Kulturen mit Anfangswerten ++ (Abb. 37) finden sich keine Mittelwertsunterschiede zwischen den beiden Gruppen.

BAKTERIENAUSSCHEIDUNG

MIKROSKOPISCHE AUSSTRICHE

AUSGANGSWERT : + + +

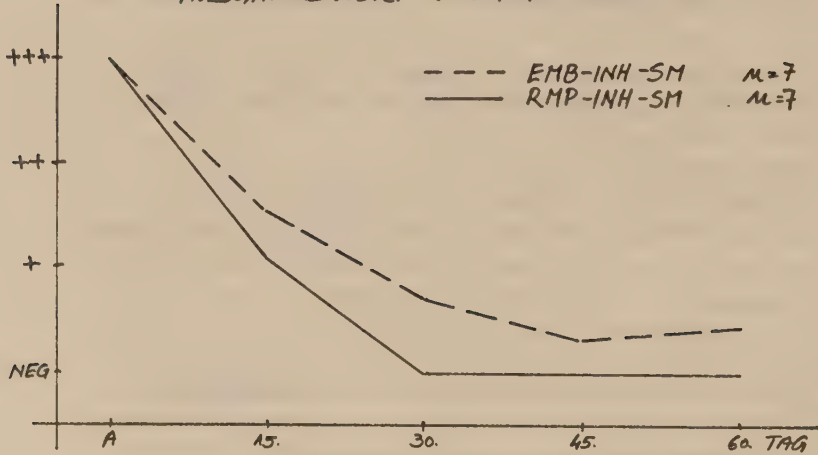


Abb. 35

AUSGANGSWERT : + + + +

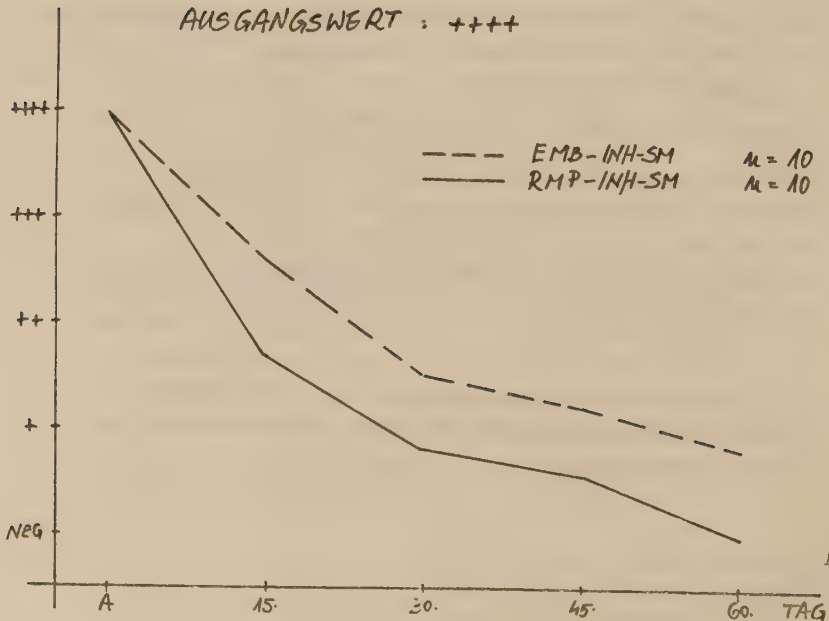


Abb. 36

BAKTERIENAUSSCHEIDUNG KULTUR

AUSGANGSWERT: ++

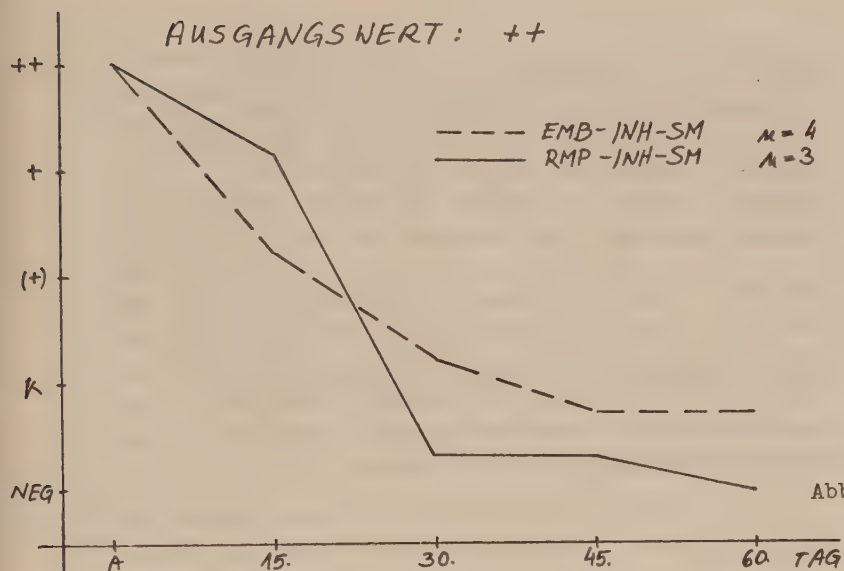


Abb. 37

AUSGANGSWERT: +++

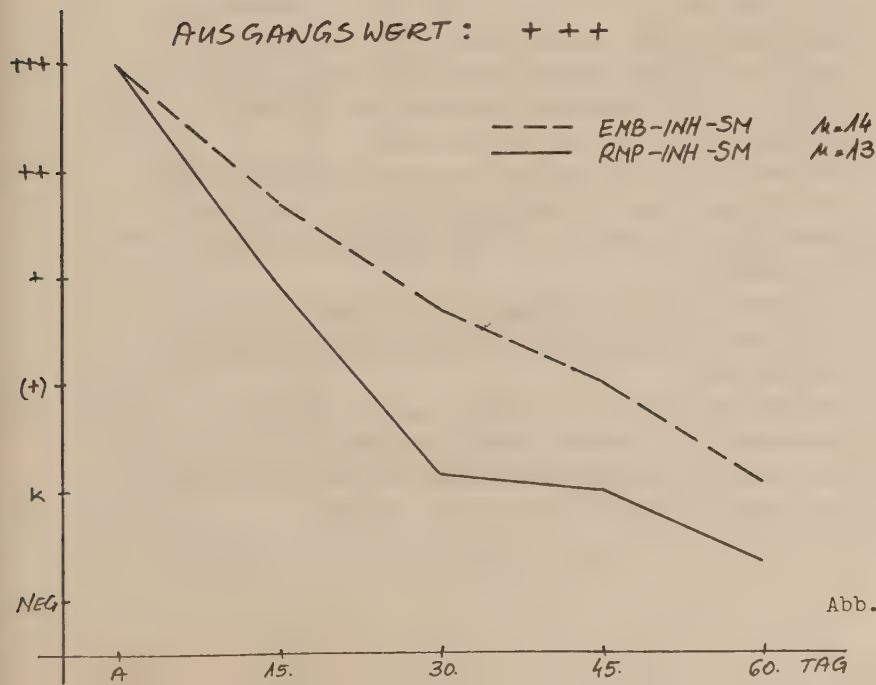


Abb. 38

Hingegen sind die Mittelwerte bei den Kulturen mit Ausgangswerten +++ (Abb. 38) am 30. Tag statistisch signifikant und am 45. Tag statistisch auffällig unterschiedlich. Am 60. Tag besteht zwischen der EMB und der RMP-Gruppe kein Mittelwertsunterschied.

30. Tag	p = 0,009	t = 2,93	FG = 16,74
45. Tag	p = 0,029	t = 2,36	FG = 18,87
60. Tag	p = 0,051	t = 2,09	FG = 17,75

(inhomogene Varianzen, zweiseitige Testung.)

Die Verteilung der Ausprägung der Kulturen am 60. Tag gibt folgende Tabelle wieder.

	Neg.	K	(+)	+	++	Total
EMB - Gruppe	5	6	1	1	1	14
RMP - Gruppe	8	4	Ø	Ø	Ø	12

Die Abbildungen 35, 36, 37, und 38, dokumentieren ganz deutlich den raschen Abfall zum 30. Tag in der RMP-Gruppe. Dieser Abfall bei den Kulturen führt so zum Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen am 30. und 45. Tag.

In beiden Gruppen sind die hohen Ausscheidungswerte sicher maßgebend für das Gesamtbild der Sputumkonversion dieser Studie und der Lungentuberkulose allgemein.

An Stelle von Histogrammen für die Verläufe bei gleichen Ausgangswerten stehen hier Kontingenztabelle für:

- Ausstriche in der EMB-Gruppe Tab. 50 - 53
- Ausstriche in der RMP-Gruppe Tab. 54 - 57
- Kulturen in der EMB-Gruppe Tab. 58 - 61
- Kulturen in der RMP-Gruppe Tab. 61 - 65 ,

zwischen Aufnahme und den einzelnen Untersuchungstagen. Bei diesen Tafeln entsprechen die jeweils beiden letzten Zeilen, den abgebildeten Diagrammen (Abb. 35-38) für die Ausstriche und Kulturen, der hohen Ausgangswerte.

Außer dieser Information läßt sich, wie schon erwähnt, eine Beurteilung der Besserung bzw. Verschlechterung, mit Hilfe der Diagonalen, aus diesen Tafeln ablesen. (Bei 5 Untersuchungstagen lassen sich zehn dieser Tafeln zwischen den Untersuchungstagen erstellen. In diesem Fall für die Ausstriche und Kulturen der beiden Gruppen insgesamt 40 Tabellen, von denen der Überschaubarkeit halber nur je vier pro Variable und Gruppe hier abgebildet sind. (In Abhängigkeit des Aufnahmewertes.))

Die folgenden Tabellen zeigen die oben erwähnte Verbesserung/ Verschlechterung der Werte zwischen allen Untersuchungstagen.

Ausstriche in der EMB-Gruppe.

	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
von Aufnahme zu:	18 / 2	23 / 1	24 / 0	25 / 0
vom 15. Tag zum:		14 / 1	15 / 0	14 / 0
vom 30. Tag zum:			6 / 2	7 / 2
vom 45. Tag zum:				5 / 3

Ausstriche in der RMP-Gruppe:

	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
von Aufnahme zu:	18 / 0	20 / 0	18 / 0	19 / 0
vom 15. Tag zum:		11 / 0	10 / 1	11 / 0
vom 30. Tag zum:			4 / 1	6 / 0
vom 45. Tag zum:				4 / 0

(+ = Verbesserung; - = Verschlechterung.)

Ausstriche unter EMB - INH - SM

EMB-INH-SM		AUSSTRICHE 15 . TAG					TOTAL ZEILE
		Neg.	+	++	+++	++++	
AUSSTRICHE am 1 . TAG	Neg	10					10 (28,6)
	+	1		1			2 (5,7)
	++	4	2				6 (17,1)
	+++	3	1		2	1	7 (20,0)
	++++	1		4	2	3	10 (28,6)
TOTAL		19	3	5	4	4	35
SPALTE		54,3	8,6	14,3	11,4	11,4	100%

Tab. 50

EMB-INH-SM		AUSSTRICHE 30 . TAG					TOTAL ZEILE
		Neg.	+	++	+++	++++	
AUSSTRICHE am 1 . TAG	Neg	10					10 (28,6)
	+	1	1				2 (5,7)
	++	6					6 (17,1)
	+++	5	1			1	7 (20,0)
	++++	3	2	2	3		10 (28,6)
TOTAL		25	4	2	3	1	35
SPALTE		71,4	11,4	5,7	8,6	2,9	100%

Tab. 51

EMB-INH-SM		AUSSTRICHE 45 . TAG					TOTAL
		Neg.	+	++	+++	++++	ZEILE
AUSSTRICHE am 1 . TAG	Neg	10					10 (28,6)
	+	1	1				2 (5,7)
	++	6					6 (17,1)
	+++	6		1			7 (20,0)
	++++	3	3	3	1	—	10 (28,6)
TOTAL		26	4	4	1	—	35
SPALTE		74,3	11,4	11,4	2,9	—	100%

Tab. 52

EMB-INH-SM		AUSSTRICHE 60 . TAG					TOTAL
		Neg.	+	++	+++	++++	ZEILE
AUSSTRICHE am 1 . TAG	Neg	10					10 (28,6)
	+	2					2 (5,7)
	++	6					6 (17,1)
	+++	5	1	1			7 (20,0)
	++++	5	2	3	—	—	10 (28,6)
TOTAL		28	3	4	—	—	35
SPALTE		80,0	8,6	11,4	—	—	100%

Tab. 53

Ausstriche unter RMP - INH - SM

RMP-INH-SM		AUSSTRICHE 15. TAG					TOTAL
		Neg.	+	++	+++	++++	ZEILE
AUSSTRICHE am 1. TAG	Neg	8					8 (28,6)
	+	2					2 (7,1)
	++			1			1 (3,6)
	+++	3	1	2	1		7 (25,0)
	++++	3	1	2	4	—	10 (35,7)
TOTAL		16	2	5	5	—	28
SPALTE		57,1	7,1	17,9	17,9	—	100%

Tab. 54

RMP-INH-SM		AUSSTRICHE 30. TAG					TOTAL
		Neg.	+	++	+++	++++	ZEILE
AUSSTRICHE am 1. TAG	Neg	9					9 (31,0)
	+	2					2 (6,9)
	++	1					1 (3,4)
	+++	7					7 (24,1)
	++++	4	4	2			10 (34,5)
TOTAL		23	4	2	—	—	29
SPALTE		79,3	13,8	6,9	—	—	100%

Tab. 55

RMP-INH-SM		AUSSTRICHE 45 . TAG					TOTAL
		Neg.	+	++	+++	++++	ZEILE
AUSSTRICHE am 1 . TAG	Neg	9					9 (33,3)
	+	2					2 (7,4)
	++	0					0 -
	+++	7					7 (25,9)
	++++	5	3	1	-	-	9 (33,3)
TOTAL		23	3	1	-	-	27
SPALTE		85,2	11,1	3,7	-	-	100%

Tab. 56

RMP-INH-SM		AUSSTRICHE 60 . TAG					TOTAL
		Neg.	+	++	+++	++++	ZEILE
AUSSTRICHE am 1 . TAG	Neg	9					9 (32,1)
	+	2					2 (7,1)
	++	1					1 (3,6)
	+++	6					6 (21,4)
	++++	10					10 (35,7)
TOTAL		28	-	-	-	-	28
SPALTE		100%	-	-	-	-	100%

Tab. 57

Kulturen unter EMB - INH - SM

EMB-INH-SM		KULTUREN am 15. TAG						TOTAL
		Neg.	K	(+)	+	++	+++	ZEILE
KULTUREN am 1. TAG	Neg	4						4 (11,4)
	K	1	3	1				5 (14,3)
	(+)	1	1	1				3 (8,6)
	+	2		2	1			5 (14,3)
	++		2	1			1	4 (11,4)
	+++		2	1	2	3	6	14 (40,0)
TOTAL		8	8	6	3	3	7	35
SPALTE		22,9	22,9	17,1	8,6	8,6	20,0	100%

Tab. 58

EMB-INH-SM		KULTUREN am 30. TAG						TOTAL
		Neg.	K	(+)	+	++	+++	ZEILE
KULTUREN am 1. TAG	Neg	4						4 (11,4)
	K	4	1					5 (14,3)
	(+)	3						3 (8,6)
	+	2	2	1				5 (14,3)
	++		3	1				4 (11,4)
	+++	2	3	1	2	3	3	14 (40,0)
TOTAL		15	9	3	2	3	3	35
SPALTE		42,9	25,7	8,6	5,7	8,6	8,6	100%

Tab. 59

EMB-INH-SM		KULTUREN am 45. TAG						TOTAL
		Neg.	K	(+)	+	++	+++	ZEILE
KULTUREN am 1. TAG	Neg	4						4 (11,4)
	K	5						5 (14,3)
	(+)	2	1					3 (8,6)
	+	2	3					5 (14,3)
	++	1	3					4 (11,4)
	+++	1	5	5	—	2	1	14 (40,0)
TOTAL		15	12	5	—	2	1	35
SPALTE		42,9	34,3	14,3		5,7	2,9	100%

Tab. 60

EMB-INH-SM		KULTUREN am 60. TAG						TOTAL
		Neg.	K	(+)	+	++	+++	ZEILE
KULTUREN am 1. TAG	Neg	4						4 (11,4)
	K	5						5 (14,3)
	(+)	3						3 (8,3)
	+	3	2					5 (14,3)
	++	1	3					4 (11,4)
	+++	5	6	1	1	1	—	14 (40,0)
TOTAL		21	11	1	1	1	—	35
SPALTE		60,0	31,4	2,9	2,9	2,9		100%

Tab. 61

Kulturen unter RMP - INH - SM

RMP-INH-SM		KULTUREN am 15. TAG						TOTAL
		Neg.	K	(+)	+	++	+++	ZEILE
KULTUREN am 1. TAG	Neg	8						8 (28,6)
	K	2						2 (7,1)
	(+)		1					1 (3,6)
	+				1			1 (3,6)
	++		1	1			1	3 (10,7)
	+++		3	2	2	5	1	13 (46,4)
TOTAL		10	5	3	3	5	2	28
SPALTE		35,7	17,9	10,7	10,7	17,9	7,1	100%

Tab.

RMP-INH-SM		KULTUREN am 30. TAG						TOTAL
		Neg.	K	(+)	+	++	+++	ZEILE
KULTUREN am 1. TAG	Neg	9						9 (31,0)
	K	2						2 (6,9)
	(+)	1						1 (3,4)
	+		1					1 (3,4)
	++	2	1					3 (10,3)
	+++	2	7	4	-	-	-	13 (44,8)
TOTAL		16	9	4	-	-	-	29
SPALTE		55,2	31,0	13,8	-	-	-	100%

Tab. 6

RMP-INH-SM		KULTUREN am 45 . TAG						TOTAL
		Neg.	K	(+)	+	++	+++	ZEILE
KULTUREN am 1 . TAG	Neg	9						9 (33,3)
	K	2						2 (7,4)
	(+)	1						1 (3,7)
	+		1					1 (3,7)
	++	2	1					3 (11,1)
	+++	2	7	2	-	-	-	11 (40,7)
TOTAL		16	9	2				27
SPALTE		59,3	33,9	7,4	-	-	-	100%

Tab. 64

RMP-INH-SM		KULTUREN am 60 . TAG						TOTAL
		Neg.	K	(+)	+	++	+++	ZEILE
KULTUREN am 1 . TAG	Neg	9						9 (32,1)
	K	2						2 (7,1)
	(+)	1						1 (3,6)
	+		1					1 (3,6)
	++	3						3 (10,7)
	+++	8	4	-	-	-	-	12 (42,9)
TOTAL		23	5					28
SPALTE		82,1	17,9	-	-	-	-	100%

Tab. 65

Kulturen in der EMB-Gruppe:

	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
von Aufnahme zu:	18 / 2	27 / Ø	30 / Ø	31 / Ø
vom 15. Tag zum:		17 / 2	20 / Ø	25 / Ø
vom 30. Tag zum:			11 / 2	16 / Ø
vom 45. Tag zum:				13 / Ø

Kulturen in der RMP-Gruppe:

	15. Tag	30. Tag	45. Tag	60. Tag
	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
von Aufnahme zu:	17 / 1	20 / Ø	18 / Ø	19 / Ø
vom 15. Tag zum:		15 / Ø	13 / 1	16 / Ø
vom 30. Tag zum:			6 / 3	8 / Ø
vom 45. Tag zum:				8 / Ø

(+ = Verbesserung; - = Verschlechterung)

Die Anzahl der Überwechselnden in eine höhere Wertekategorie (Verschlechterung) bzw. in eine niedrigere (Verbesserung) ist in den obenstehenden Tabellen abgebildet. Die erste Zeile gibt das Wechselverhältnis in Abhängigkeit der Aufnahmewerte wieder und kann anhand der Tabellen 50-65 nachvollzogen werden.

Die folgenden Zeilen geben das Wechselverhältnis in Abhängigkeit des 15., 30. und 45. Tages wieder.

In beiden Gruppen überwiegt, sowohl bei den Ausstrichen, als auch bei den Kulturen das Überwechseln in eine niedrigere Wertekategorie. Es zeigt sich aber, daß die gemessenen Ausscheidungen von Tuberkulosebakterien nie ein absolutes Ergebnis sind. Eine neue Messung nach zwei Wochen kann einen höheren Ausscheidungswert aufweisen. Die Ursache hierfür ist wohl bei Sputumgewinnung zu suchen.

Insgesamt zeigen diese Tabellen, daß bei hohen Ausscheidungswerten die Konversion entsprechend länger dauert.

BAKTERRIENAUSSCHEIDUNG, AUSDEHNUNG IM RÖNTGENBILD

Der Verlauf der Mittelwerte der Bakterienausscheidung sind in der Abbildung 39 für die mikroskopischen Ausstriche und für die Kulturen Abb. 40, bei 'mäßiger' Ausdehnung dargestellt. Dasselbe in den Abbildungen 41 und 42 für die Fälle mit 'starker' Ausdehnung. Der Verlauf mit Ausdehnung II (mäßig) zeigt die Gleichwertigkeit der Kombinationen EMB - INH - SM und RMP - INH - SM, und es erübrigt sich der Hinweis auf statistische "Gleichheit".

Bei der Ausdehnung III (stark) sind schon die Aufnahme-
werte höher und weisen auf die Beziehung zwischen großer Ausdehnung und hoher Bakterienzahl hin. Unterschiede ergeben sich nur bei den Ausstrichen, bei Aufnahme und am 60.Tag zwischen den beiden Therapiegruppen, lassen aber auf Grund der geringen Zahl in der RMP - Gruppe keine eindeutige Aussage zu.

Am "harten Kriterium" Sputumkonversion (12) für den Behandlungserfolg wurde schon von SERI (60) ein Eliminationsindex für die Vorbestimmung der Wirksamkeit einer Medikamentenkombination berechnet. Die Konversionskinetik (11) als Indikator der Beeinflussung der Krankheit und die Berechnung eines konversionskinetischen Faktors (23) zeigten in ihren Arbeiten HÖNIG, KOEMM und MERK (23), daß die Kombinationen EMB - INH - SM ($KkF = 1,04$) und RMP - INH - SM ($KkF = 1,03$) gleichwertig bei der Behandlung der Lungentuberkulose sind, und bestätigen damit die Ergebnisse anderer Autoren (29, 33). Gleichzeitig wurde auch wieder gezeigt, daß der Behandlungserfolg nicht nur von der Kombination der Medika-

BAKTERIENAUSSCHEIDUNG und AUSDEHNUNG IM RÖNTGENBILD

Ausdehnung II

Ausstriche

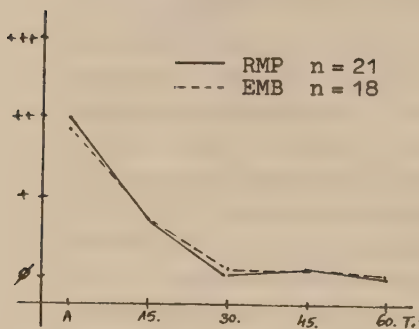


Abb. 39

Kulturen

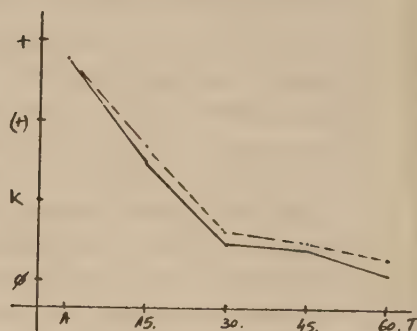


Abb. 40

Ausdehnung III

Ausstriche

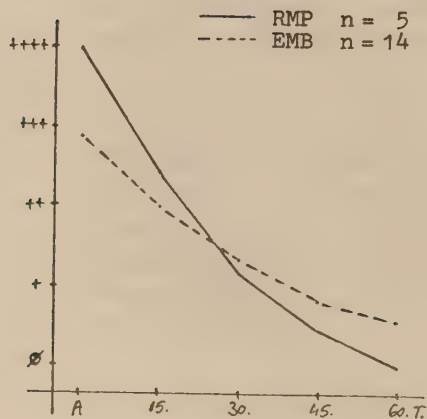


Abb. 41

Kulturen

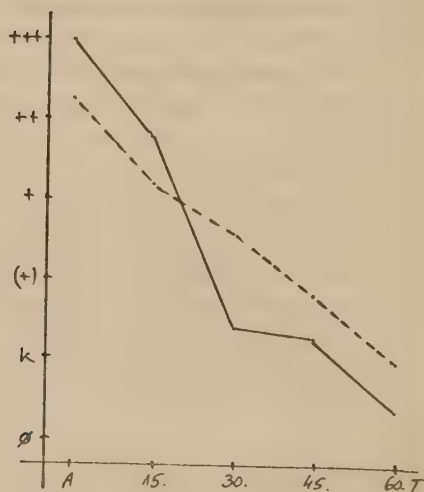


Abb. 42

mente, sondern vielmehr von anderen Faktoren, wie Hepatopathien bei Alkoholikern ($KkF = 1,51$), Alkoholabusus ($KkF = 1,42$), Herz - (Kreislaufferkrankungen) ($KkF = 1,35$) Diabetes ($KkF = 1,40$) u. a. abhängig ist.

Aufgrund der Berechnungen dieser Studie konnte, bei einem wesentlich kleineren Kollektiv, diesen Einfluß nicht nachgewiesen werden. Vielmehr konnte der Nachweis erbracht werden, daß EMB - INH - SM und RMP - INH - SM zu demselben Ergebnis bei der Behandlung der Lungentuberkulose führen.

ALKOHOLISMUS UND LABORPARAMETER

Ein Kapitel für sich!

Unter den Stichworten Alkoholismus und Tuberkulose ist in der Literatur von einem "dissozialen/ tuberkulösen Milieu"(40) zu lesen, oder der Alkoholismus wird als das "letzte Bollwerk der Tuberkulose" verdächtigt (51).

In der Literatur finden sich weiter Angaben über die psychischen und therapeutischen Schwierigkeiten dieses Tuberkulose-Kollektivs (39,40) und prozentuale Angaben über die Häufigkeit von Alkoholikern/ chronischem Alkoholismus unter Tuberkulosekranken. Diese Angaben schwanken zwischen 30 und 80% (51).

Studien im Zentralkrankenhaus Gauting finden einen Anteil an Alkoholikern zwischen 29 und 33% (54,53,12,23), FISCHER (19) in seiner Arbeit 46% Alkoholiker.

Der Anteil der Alkoholiker dieser Studie von 40% liegt im Mittelfeld dieser Angaben und macht eine genauere Analyse um diesen Faktor nötig.

In den nächsten Abbildungen ist der Verlauf der Mittelwerte der wichtigsten Laborparameter der beiden Therapiegruppen, für Alkoholiker und Nichtalkoholiker dargestellt. Außerdem Verläufe, die die eine oder andere Besonderheit aufweisen.

Transaminasen: GOT und GPT

Im Verlauf der GOT läßt sich zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern, sowohl in der RMP-, als auch in der EMB-Gruppe, an keinem der Untersuchungstage ein statistischer Mittelwertsunterschied feststellen (Abb. 43,44).

In der EMB-Gruppe kommt es vom 15. Tag an zu einem Anstieg der Mittelwerte der Nichtalkoholiker über die der Alkoholiker, um bis zum 60. Tag darüber zu liegen.

In der RMP-Gruppe ist der Verlauf der Nichtalkoholiker

GOT UNTER
RMP-INH-SM

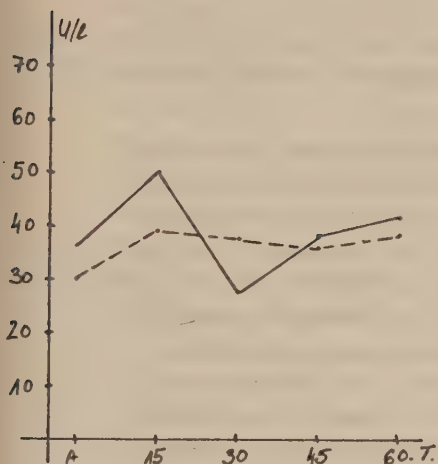


Abb. 43

— ALKOHOL JA $n=5$
- - - ALKOHOL NEIN $n=24$

GOT UNTER
EMB-INH-SM

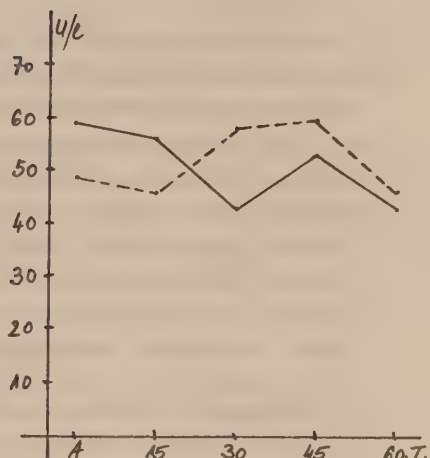


Abb. 44

— ALKOHOL JA $n=21$
- - - ALKOHOL NEIN $n=14$

GPT UNTER
RMP-INH-SM

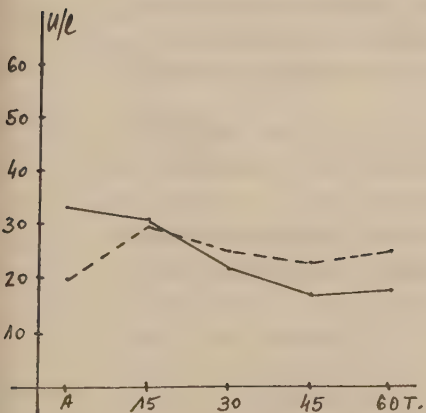


Abb. 45

GPT UNTER
EMB-INH-SM

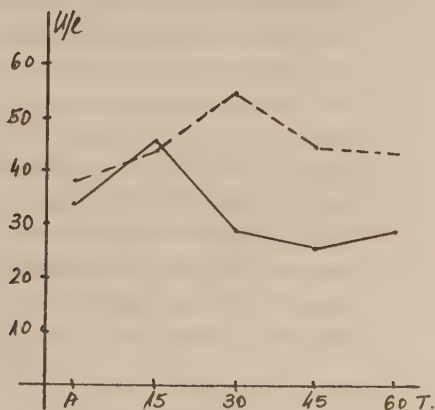


Abb. 46

regelmäßiger als der der Alkoholiker, jedoch läßt sich insgesamt kein Einfluß des Parameters Alkohol auf den Verlauf der GOT nachweisen.

Der Verlauf der GPT beider Therapiegruppen zeigt auch hier an keinem der Untersuchungstage einen signifikanten MWU. (Abb. 45, 46). Auffällig ist der Abfall der GPT zum 45. Tag, wo die Alkoholiker ein Minimum erreichen. Weitere Vergleiche der GOT und der GPT für den Verlauf bei den einzelnen Werteklassen bei Aufnahme zeigen ähnliche Ergebnisse ohne weiteren Informationszuwachs.

Diese Ergebnisse veranschaulichen, daß chronischer Alkoholkonsum nicht regelmäßig zu einem Transaminasenanstieg führt (3), wobei es außer Frage steht, daß die Leberfunktion von verschiedenen Faktoren, wie dem chronischen Alkoholismus beeinflusst wird (20).

Gamma - GT

Bei der γ -GT in der RMP-Gruppe (Abb. 47) liegen die Mittelwerte der Alkoholiker über denen der Nichtalkoholiker, unterscheiden sich jedoch auch bei den ersten beiden Untersuchungen nicht (stat.) voneinander.

Die γ -GT in der EMB-Gruppe ist in Abbildung 48 dargestellt und zeigt bei den Alkoholikern ein Absinken der Werte. Die Nichtalkoholiker zeigen ein sehr lebhaftes Bild in ihrem Verlauf. Es lassen sich jedoch auch hier zwischen den Mittelwerten der Alkoholiker und der Nichtalkoholiker keine signifikanten Mittelwertsunterschiede berechnen.

Die Darstellung der γ -GT bei verschiedenen Ausgangswerten, in der EMB-Gruppe, zeigt ein klareres Bild dieses Verlaufs auf.

Vor allem die Verläufe der γ -GT bei Norm-Ausgangswerten und bei Ausgangswerten zwischen 60 und 120 U/l weisen mit dem Anstieg zum 30. Tag bzw. zum 45. Tag, bei den Alkoholikern (Abb. 51 u. 53) darauf hin, daß

der Alkoholkonsum während der Behandlung einen größeren Einfluß auf die γ -GT hat, als der Vorschaden (6).

Das Gesamtbild wird durch in der EMB-Gruppe von je zwei Patienten für die Alkoholiker und Nichtalkoholiker verfälscht. Bei den Alkoholikern fallen die Mittelwerte von 242 U/l kontinuierlich auf 35,5 U/l ab, die Nichtalkoholiker zeigen auch einen Abfall von 495 U/l auf 82 U/l am 30. Tag, um wieder auf 337 U/l am 45. Tag anzusteigen. Hier treffen Vorschaden und Nichtabstinenz während der Behandlung aufeinander.

ALKALISCHE PHOSPHATASE UND BILIRUBIN

In der RMP-Gruppe finden sich im Verlauf der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins einige Besonderheiten.

Bei der alkalischen Phosphatase liegen die Mittelwerte der Alkoholiker jeweils über denen der Nichtalkoholiker, (Abb. 49) und unterscheiden sich am 15., 30., und 45. Tag statistisch signifikant voneinander;

der Vergleich der Mittelwerte bei dem Bilirubin (Abb. 50) einen signifikanten MWU. am 45. Tag auf. Diese Änderung der Werte vollzieht sich jedoch im Normbereich, ohne daß ein Patient einen höheren Wert als 1,1 mg / 100ml erreicht. Bei beiden Parametern lassen die unterschiedlichen Fallzahlen eine eindeutige Aussage nicht zu.

Auf die Darstellung des Verlaufs der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins in der EMB-Gruppe wurde verzichtet, da Alkoholiker und Nichtalkoholiker keine nennenswerten Unterschiede aufwiesen.

HARNSÄURE

Eine Reihe von Faktoren führen zu einem Anstieg der Serumharnsäure, unter ihnen der Alkoholabusus (37).

In den Abbildungen 54 und 55 ist der Verlauf der Harnsäure der Alkoholiker und Nichtalkoholiker dargestellt.

γ -GT UNTER
RMP-INH-SM

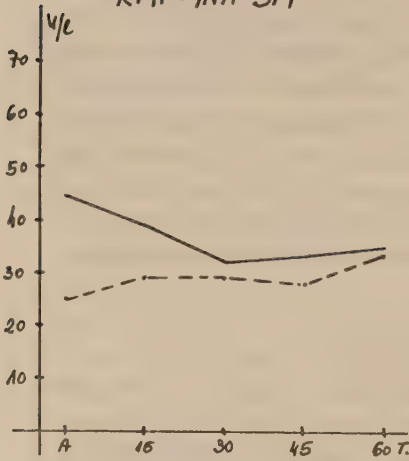


Abb. 47

— ALKOHOL JA $n=5$
 ---- ALKOHOL NEIN $n=24$

γ -GT UNTER
EMB-INH-SM

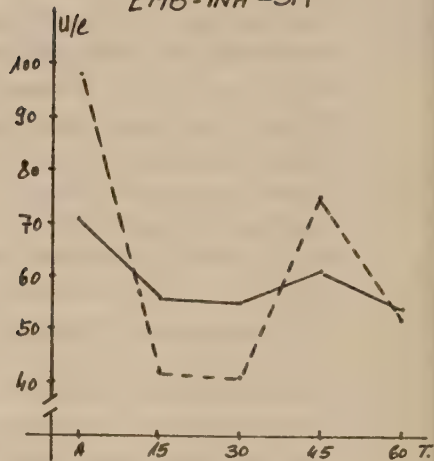


Abb. 48

— ALKOHOL JA $n=21$
 ---- ALKOHOL NEIN $n=14$

ALKALISCHE PHOSPHATASE
RMP-INH-SM

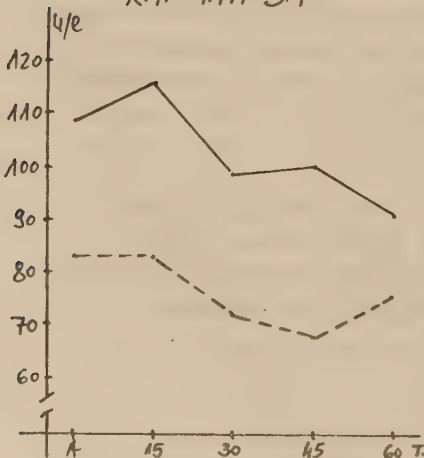


Abb. 49

BILIRUBIN GES.
RMP-INH-SM

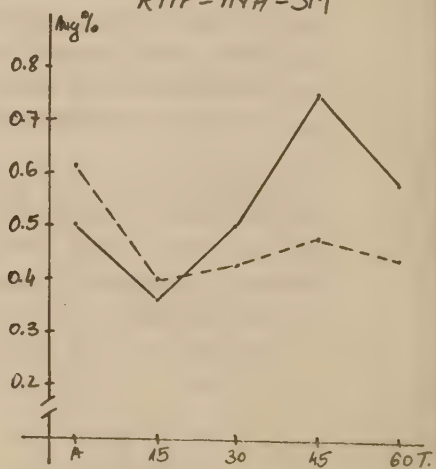


Abb. 50

γ -GT UND "ALKOHOL" UNTER EMB-INH-SM

AUSGANGSWERTE : 6-28 u/l

AUSGANGSWERTE : 29-60 u/l

— ALKOHOL : JA $n=5$
- - - ALKOHOL : NEIN $n=6$

— ALKOHOL : JA $n=7$
- - - ALKOHOL : NEIN $n=4$

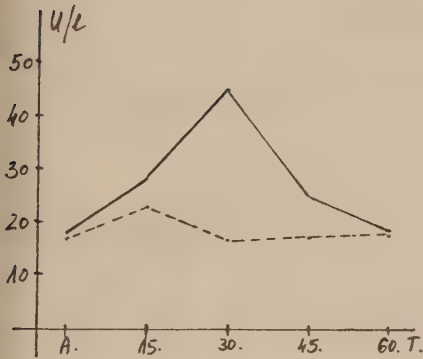


Abb. 51

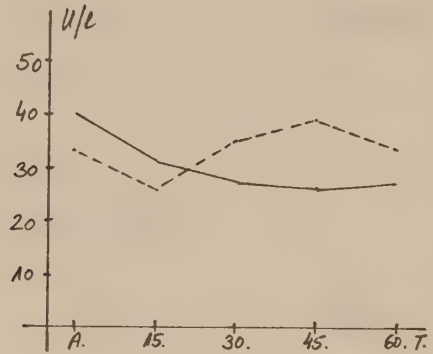
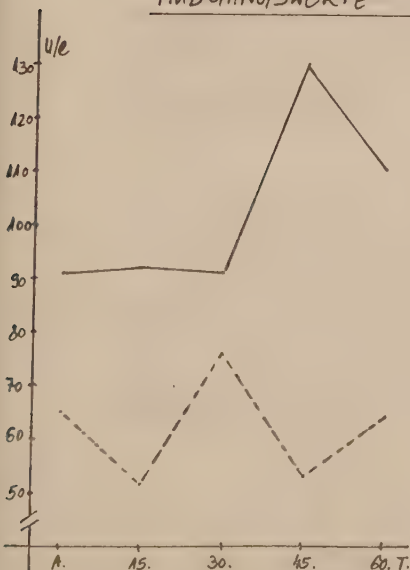


Abb. 52

AUSGANGSWERTE zw. 61-120 u/l



— ALKOHOL : JA $n=7$
- - - ALKOHOL : NEIN $n=2$

Abb. 53

HARNSÄURE UND 'ALKOHOL'

EMB-INH-SM

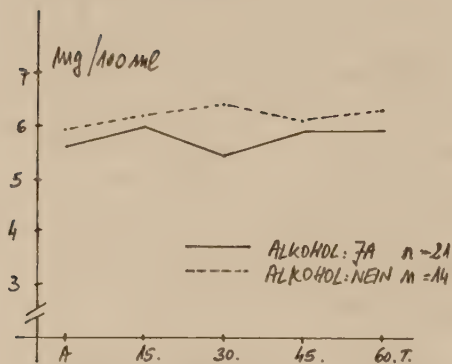


Abb. 54

RMP-INH-SM

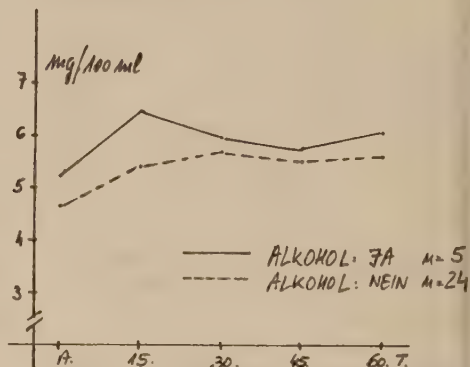


Abb. 55

In der EMB-Gruppe liegen diese Mittelwerte bei den Alkoholikern über denen der Nichtalkoholiker. Umgekehrt ist diese Situation bei der RMP-Gruppe. Rechnerisch ergibt sich in beiden Gruppen kein Unterschied, doch muß nochmals darauf hingewiesen werden, daß zeitweilig Harnsäuresenker verabreicht wurden, und damit eine eindeutige Aussage nicht möglich ist.

SPUTUMKONVERSION

Der Verlauf der mikroskopischen Ausstriche und Kulturen zeigt in beiden Gruppen bei den Alkoholikern jeweils höhere Mittelwerte der Ausscheidung (Abb.: 56 - 59). Dieser Unterschied ist am 60. Tag nicht mehr vorhanden. Dieser Unterschied ist durch das Gesamtkollektiv bedingt und auf das Überwiegen von niedrigeren Ausscheidungswerten

SPUTUMKONVERSION UND 'ALKOHOL' UNTER EMB-INH-SM

AUSSTRICHE

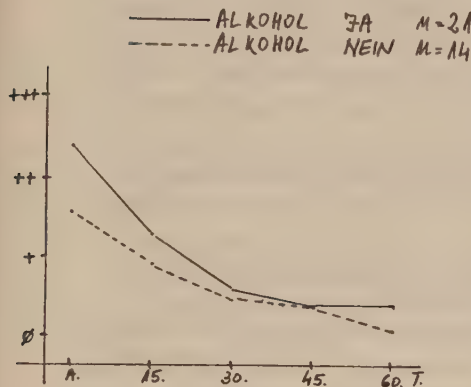


Abb. 56

KULTUREN

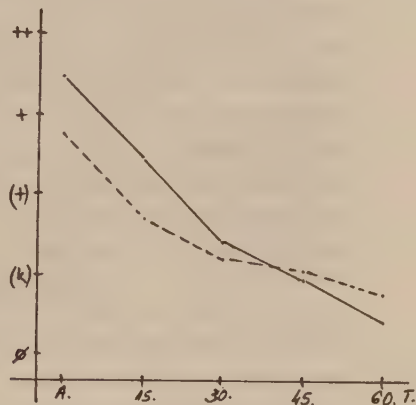


Abb. 57

SPUTUMKONVERSION UND 'ALKOHOL' UNTER RMP-INH-SM

AUSSTRICHE

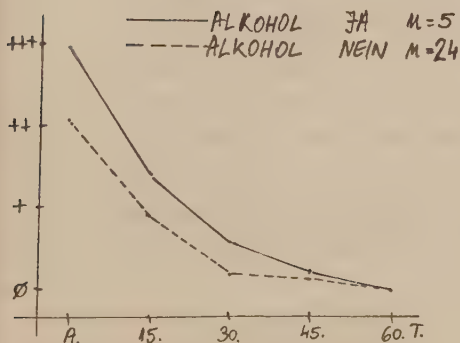


Abb. 58

KULTUREN

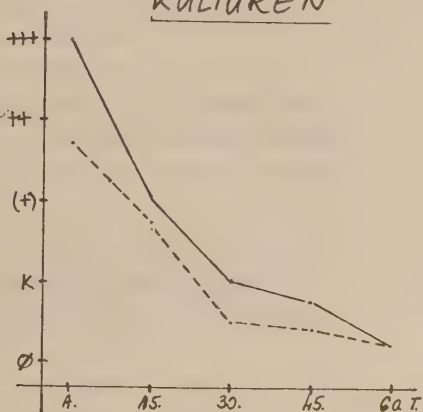


Abb. 59

ten bei Aufnahme zurückzuführen. (Eine Ungleichverteilung der einzelnen Wertekategorien liegt in der EMB-Gruppe nicht vor, für die RMP-Gruppe wurde auf eine solche Berechnung des χ^2 -Tests, auf Grund der geringen Fallzahl verzichtet.) Die Berechnungen nach dem T-Test ergaben an keinem der Untersuchungstage signifikante Mittelwertsunterschiede, zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern.

Die Analyse der einzelnen Kollektive mit gleichen Ausscheidungswerten bei Aufnahme läßt auch den graphischen Unterschied verschwinden.

Die Berechnung von Konversionskinetikfaktoren (23) hat gezeigt, daß der chronische Alkoholismus einen hemmenden Einfluß auf die Konversion hat. Dieser Einfluß kann anhand dieser Studie nicht eindeutig festgestellt werden, da nicht Konversionszeiten, sondern eine Dynamik von Parametern, statistisch dargestellt wird.

Diese Ergebnisse weisen jedoch auf den Wert der geschlossenen Anstalt hin, in der die Heilungschancen für Alkoholiker und Nichtalkoholiker die gleichen sind (51).

ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Es ist mir bewußt, daß ich hier nur Selbstverständliches noch einmal aufzeichnen konnte. Auch kann die Gesamtproblematik "Labor und Antituberkuloika" mit ihren Einflußgrößen anhand dieser geringen Patientenzahl nicht vollständig dargestellt werden.

Schon der Auswahlmodus der Zuordnung zu den Therapiegruppen führt zu einer Ungleichverteilung der Werteklassen der Alkalischen Phosphatase, der GOT und der Gamma-GT und erschwert den Vergleich dieser Parameter zwischen den Therapiegruppen, kommt der Realität der Tuberkulosebehandlung aber am nächsten.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes bei den einzelnen Laborparametern:

ALKALISCHE PHOSPHATASE: Außer einem statistisch signifikanten Mittelwertsunterschied (MWU) zwischen den Therapiegruppen bei Aufnahme unterscheiden sich die Mittelwerte an keinem der Untersuchungstage statistisch voneinander. In beiden Gruppen kommt es zu einem Abfall der Mittelwerte. Dieser ist unter RMP-Therapie zwischen 15. und 30.Tag signifikant, ebenso wie der Anstieg vom 45. zum 60. Tag.

Unter EMB-Therapie ist dieser Abfall der MW. zwischen Aufnahme und 15. Tag signifikant und zwischen 15. und 30. Tag statistisch auffällig.

Im Vergleich der MW. der einzelnen Werteklassen findet sich lediglich in der RMP-Gruppe bei Norm-Ausgangswerten ein stat. auffälliger Anstieg zum 15.Tag. In der EMB-Gruppe zeigt sich eine sehr hohe Tendenz der Normalisierung der Werte.

GOT: Auch bei der GOT sind die Mittelwerte der beiden Gruppen bei Aufnahme signifikant unterschiedlich.

In der RMP-Gruppe kommt es zu einem stat. auffälli-

gen Anstieg der MW. zum 15. Tag. Der Unterschied der MW. zwischen Aufnahme und 60. Tag ist statistisch signifikant. In der EMB-Gruppe zeigt sich eine Tendenz der Normalisierung, wobei der Abfall der MW. zu einem statistisch auffälligen Unterschied zwischen Aufnahme und 60. Tag führt.

Der Vergleich der MW. der einzelnen Werteklassen zeigt keinen Unterschied zwischen der EMB- und der RMP-Gruppe. Insgesamt ist unter RMP-INH-SM Therapie ein häufigeres Überwechseln in eine höhere Werteklasse zu beobachten.

GPT: Zwischen den beiden Therapiegruppen ergeben sich, bei deren gleichförmigem Verlauf, bei Aufnahme ein signifikanter MWU. und am 30., 45. und 60. Tag ein statistisch auffälliger Unterschied.

In beiden Gruppen kommt es nach einem Anstieg zum 15. Tag, zu einem Abfall zum 45. Tag, der nur in der RMP-Gruppe statistisch auffällig ist.

Im Verlauf der einzelnen Werteklassen ist lediglich bei Norm-Ausgangswerten ein stat. signifikanter Unterschied bei Aufnahme zwischen den Therapiegruppen festzustellen. Die Darstellung der höheren Werteklassen veranschaulicht den Abfall zum 45. Tag besonders deutlich.

Insgesamt überwiegt in der RMP-Gruppe der Wechsel in eine niedrigere Werteklasse.

Gamma-GT: Der Vergleich der γ -GT für das Gesamtkollektiv der beiden Therapiegruppen kann nicht verallgemeinert werden, da schon eine Gleichverteilung der Werteklassen fehlt und die Mittelwerte der ersten drei Untersuchungen sich statistisch voneinander unterscheiden. Die Verläufe der Einzelklassen zeigen hingegen ein anderes Bild. Hier kommt es sowohl bei Norm-Ausgangswerten als auch bei Ausgangswerten zwischen 29 und 60 U/l zu einem kontinuierlichen Anstieg der MW. der RMP-Gruppe.

pe, der zu einem signifikanten MWU. zwischen der RMP- und der EMB-Gruppe am 60. Tag führt.

Hier muß der Einfluß der Medikamentenkombination RMP-INH - SM angenommen werden, da die Untersuchung der Einflußgröße "Alkohol" ausgeschlossen werden konnte.

ALKOHOLISMUS: Bei 40 % Alkoholikern im Gesamtkollektiv, ergab sich bei der Analyse des Einflusses dieses Faktors auf die einzelnen Laborparameter, nur bei der γ -GT in der EMB-Gruppe bei Norm-Ausgangswerten und Werten zwischen 61 und 120 U/l. Hier vorallem als Ausdruck der Nichtabstinenz während der Behandlung.

Bei der Sputumkonversion liegen die Mittelwerte der Alkoholiker zwar über jenen der Nichtalkoholiker, die Konversion wird jedoch von dem Faktor Alkohol nicht beeinflußt.

Diese Ergebnisse stimmen mit Beobachtungen anderer Autoren überein, die bei der Kombination mit Rifampicin einen häufigeren Anstieg der Transaminasen fanden, als ohne diesem (4,6,15,28,59). Diese Nebenwirkungen sind jedoch nicht regelmäßig zu beobachten(17,28) und sind sicher Ausdruck des Metabolismus des RMP in der Leber (17,20,22,34). Das Verhalten der GPT unter Rifampicin beobachteten auch FISCHER (19) und ROTTACH (53) in ihren Arbeiten. Die Beobachtungen der γ -GT bei Alkoholikern bestätigen die Ergebnisse von BARTMANN (6), wobei der Alkoholkonsum während der Therapie einen größeren Einfluß hat als der Vorschaden.

Der konversionsverzögernde Effekt des Parameters Alkohol, wie ihn KÖMM et al. (23) in ihren Arbeiten finden konnten, kann hier, da nicht Konversionszeiten dargestellt werden, nicht nachgewiesen werden.

Diesen wichtigsten Parameter des Behandlungserfolges der Tuberkulose, die Sputumkonversion möchte ich an den Schluß meiner Betrachtungen stellen.

SPUTUMKONVERSION: Die Mittelwerte der Ausstriche der beiden Gruppen unterscheiden sich am 60. Tag statistisch auffällig voneinander. Bei den Kulturen finden sich statistisch auffällige Unterschiede am 30., 45. und 60. Tag. In beiden Gruppen kommt es zu einem signifikanten Abfall der MW. der Ausstriche zum 15. Tag, sowie vom 15. zum 30. Tag. Die Verlangsamung der Konversion ist durch nicht-signifikante MWU. zwischen 30. und 45. Tag, sowie zwischen 45. und 60. Tag gekennzeichnet. In der EMB-Gruppe ist der Abfall zwischen 30. und 60. Tag wieder signifikant. Bei den Kulturen dokumentiert sich die Verlangsamung der Konversion durch einen nichtsignifikanten Unterschied zwischen dem 30. und dem 45. Tag, ansonsten sind sämtliche Mittelwerte der RMP- und der EMB-Gruppe zwischen den einzelnen Untersuchungstagen stat. signifikant. Bei der Betrachtung der einzelnen Kategorien weisen nur die Ausstriche bei Ausgangswerten ++++ einen signifikanten Mittelwertsunterschied auf. Bei den Kulturen ist lediglich bei Ausgangswerten +++ ein signifikanter MWU. und ein auffälliger Unterschied am 45. Tag festzustellen, der am 60. Tag nicht mehr vorhanden ist. Dies dokumentiert nochmals den sehr raschen Abfall innerhalb der ersten vier Wochen unter RMP-Therapie und die Gleichwertigkeit der beiden Therapiegruppen durch das Ergebnis am 60. Tag. Weiter zeigte sich, daß bei starker Ausdehnung die Konversion länger dauert und daß sich der höhere Anteil stärkerer Bakterienausscheidung bei größerer Ausdehnung findet.

LITERATUR

1. Acocella, G.
Clinical Pharmacocinetics of Rifampicin.
Clin. Pharmacocinet. 3 (2) 108-27, 1978
2. Anah, C.O.
Rifampicin and Isoniacid and Liver Function.
Br. Med. J. 1 (801) 691-2, 1972
3. Austerhoff, A.; Knop, P.; Brennecke, F.G.; Kindler, U.
Scholten, T.; Knieriem, H.J.
Zur Frage der Lebertoxizität von Rifampicin.
Med. Welt, 24 (17) 695-6, 1973
4. Austerhoff, A.; Kindler, U.; Knop, P.; Knieriem, H.P.
Lebertoxizität einer Rifampicin - Kombinationstherapie.
Dtsch, med. Wschr. 99 (1974), 1182-1188
5. Baily, W.C.; Raleigh, J.W.; Turner, J.A.P.
American Thoracic Society
Treatment of mycobacterial disease.
Amer. Rev. resp. Dis. 115 (1977) 185
6. Bartmann, K.
Die Ermittlung von Nebenwirkungen bei chronischer
Arzneitherapie am Beispiel der Hepatotoxizität von
Isoniazid und Rifampicin.
Verh. Dtsch. Ges. Med. 83, 1518-29, 1977
7. Bergamini, N.; Binda, G.; Ferrario, A.; Fowst, G.;
Pietra, V.
Liver Function in TB - Patients under Rifampicin Treatment.
Symposion on Rifampicin, Prag 1970, 125
8. Blaha, H.
Instruktionen für Ärzte und Schwestern über
Einnahme von Tuberkuloseheilmitteln.
Parx. Pneumol. 24, 253-55, 1970

9. Blaha, H.; Cujnik, F.
Datenverarbeitung der Chemotherapieergebnisse.
Pneumologie - Pneumology 145, 352 - 360, 1971
10. Blaha, H.; Dold, U.
Nebenwirkungen von Rifampicin - Situation und
Konsequenzen. Symposion im Zentralkrankenhaus
Gauting der LVA - Oberbayern am 11. Dez. 1972
Prax. Pneumol. 27, 435, 1973
11. Blaha, H.; Hönig, E.M.; Kömm, St.; Merk, H.
Zum Problem der medikamentösen Behandlung der
Tuberkulose, dargestellt an 1700 nicht ausge-
wählten stationären Behandlungsfällen des
Zentralkrankenhauses Gauting (1976 - 1978)
29. Kongreß der Deutsch. Ges. f. Lungenerkr.
und Tuberkulose, Berlin, 17.-20. Sept. 1980
12. Blaha, H.; Müller, W.; Wilkesmann, M.
Zur Situation der Tuberkulosebehandlung.
Atemwegs u. Lungenkr. 6 (1980) 42 - 54
13. Bruckschen, E. G.
Myambutol, Experimentelle und klinische Ergebnisse.
Editio Cantor Aulendorf 1976, 86 - 90
14. Capelle, P.; Dhumeaux, D.; Mora, M.; Feldmann, G.;
Berthelot, P.
Effect of Rifampicin on Liver Function in Man.
Gut. 13 (5) 366 - 71, 1972
15. Deck, K.A.; Gehrhardt, A.; Klein, H.O.; Ludes, H.
Häufigkeit, Diagnose und Verlauf hepatotoxischer
Nebenwirkungen von Rifampicin.
Med. Klin. 71 (43) 1836 - 41, 1976
16. Dücker, I.; Jungbluth, H.; Kropp, R.; Mitrou, G.;
Stärk, N.
Ethambutol - Verträglichkeit und Nebenwirkungen.
Z. Erkrank. Atmungsorg. 134, 196 - 175, 1971

17. Ewert, E.G.
Zur Leberunverträglichkeit von Rifampicin.
Prax. Pneumol. 27 (4) 235-240, 1973
18. Favez, G.; Wiser, H.
Nebenwirkungen von Tuberkulostatika.
Münch. Med. Wochenschr. 115 (39) 1685-90, 1973
19. Fischer Th.
Über das Verhalten einiger "leberspezifischer"
Parameter unter Rifampicinbehandlung.
Dissertation, München 1980
Atemw. u. Lungenkr. 6 (1980) 73-78
20. Freeksen, E.; Rosenfeld, M.; Orlowski, E.H.
Isoniazid + Rifampicin + Myambutol, eine neue
Standardkombination für die medikamentöse
Behandlung der Tuberkulose.
Beitr. Klin. Tuberk. 141, 273-296 (1970)
21. Forschbach, G.
Die medikamentöse Behandlung der Lungentuberkulose.
Prax. Pneumol. 32 (1978) 749-768
22. Guillermand, J.
Hepatic effects of Rifampicin.
Rev. Prat. 20, 2415, 1970
23. Hönig, E.M.; Kömm, St.; Merk, H.
Behandlungserfolge der offenen Lungentuberkulose
im ZKH - Gauting 1976, 1977, 1978
Dissertation, im Druck
24. Kasik, J.E.; Schuldt, S.
Why tuberculosis is still a health problem in the aged.
Geriatrics, 32 (3) 63-70, 72, 1977
25. Kohout, J.
Chemotherapie der Tuberkulose.
Ein Kompendium für Klinik und Praxis.
Fakultas Verlag Wien 1977

26. Kozma, D.; Lapis, K.; Tompa, A.
Leberbiopsie während der Rifampicin - Behandlung.
Prax. Pneumol. 30 (12) 764 - 70, 1976
27. Kramer, R.; Simon, K.
Eigene Erfahrungen mit Rifampicin.
Prax. Pneumol. 25, 610 - 614, 1971
28. Kunz, H.D.; Rausch, V.
Hepatotoxische Nebenwirkungen von Rifampicin.
Med. Welt 28 (47) 1940 - 2, 1978
29. Lacquet, L.M.; Gyselen, A.
Combination of antituberculous Drugs in the initial
Treatment of Pulmonary Tuberculosis: Comparison of
Streptomycin, Isoniazid, Ethambutol and Rifampicin.
Klastersky J, Ed. Clinical use of Combinations of
Antibiotics. New York, Wiley, 1975
30. Lagally, I.; Styblo, K.
Erfassung und Spätschicksal der an Lungentuberkulose
mit Bakterienausscheidung Erkrankten in Bayern.
Prax. Pneumol. 31. 1977, 288 - 293
31. Lal, S.; Singhal, S.N.; burley, D.M.; Crossley, G.
Effect of Rifampicin and Isoniazid on Liver Funktion.
Br. Med. J. 1 (793) 148 - 150, 1972
32. Lechner, H.J.; Reimers, D.
Zur Frage der Lebertoxizität des Rifampicins.
Prax. Pneumol. 27 (4) 241 - 9, 1973
33. Lees, A.W.; Smith, J.; Wallman, G.; Tyrell, W.F.
Ethambutol plus INH compared with Rifampicin plus
INH in Antituberculosis continuation Treatment.
The Lancet, June 11, 1977, 1232 - 3
34. Linhart, P.; Junker, D.; Else Scholz; Kommerell, B.
Untersuchungen zur Hepatotoxizität von Rifampicin.
Inn. Med. 3, 13 - 18, 1976

35. Lock, W.
Die Tuberkulose in der Bundesrepublik Deutschland:
Gegenwart und Zukunft.
Prax. Pneumol. 31 (1977) 266 - 275
36. Matthiessen, W.; et al.
Vortrag, XXIII rd Conf. Internatl. Union against
Tuberc. Mexico City, Sept. 1975, 22 - 26
37. Matthiessen, W.; Wundcshock, M.; Radenbach, K.L.;
Göbel, D.; Jungbluth, R.; Kropp, R.
Orientierende Untersuchung und Kontrollierte Prüfung
über den Einfluß von Ethambutol auf die Harnsäurekon-
zentration im Serum und die renale Harnsäureclearance.
Prax. Pneumol. 33 (1979) 1109 - 1114
38. Matzkies, F.
Hyperurikämie durch therapeutische Maßnahmen.
Fortschr. Med. 95 (36) 2195 - 8, 1977
39. Merkel, I.; Merkel, K.
Zur Frage der tuberkulösen Morbidität einzelner
Berufsgruppen in Österreich.
Prax. Pneumol. 20, 1966, 661 - 679, 11
40. Merkel, I. u. K.
Alkoholismus und Alkoholabusus in der Heilstätte.
Bauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose.
121, 1959, 480 - 487
41. Müller, W.
Zur Therapie chronicsher Lungentuberkulosen.
Fortschr. Med. 89, 1971, 29, 1143 - 1147
42. National Tuberculosis and Respiratory Disease
Association. Diagnostic Standards and Classification
of Tuberculosis. 1969, 69
43. Nie, N.N.; Hull, C.H.; Jencins, J.G.; Steinbrenner, K.
SPSS, Statistic - Programm - System für die Sozialwis-
senschaften. G. Fischer Verlag 1978

44. Oldershausen v., H. F.
Chemotherapie und Leberstoffwechsel.
Prax. Pneumol. 28, 1974, 982 - 993
45. Overath, H.
Chemotherapie der Lungentuberkulose bei Leberschäden.
Prax. Pneumol. 27, 1973, 182 - 190
46. Pessayre, D.; Bentata, M.; Degozz, C.; Miguet, P. J.;
Nouel, O.; Rueff, B.; Benhamou, J.P.
Isoniazid - Rifampicin fulminant Hepatitis.
A Possible consequence of the Enhancement of
Isoniacid Hepatotoxicity by Enzyme Induction.
Gastroenterology, 72 (2) 284 - 289, 1977
47. Petersen, K.F.
Bakteriologie als Voraussetzung einer Tuberkulose -
epidemiologie (aus einem Tagungsbericht.)
Prax. Pneumol. 28, 1972, 522
48. Postlethwaite, A.E.; Bartel, A.G.; Kelley, W.N.
Hyperurichemia induced by Ethambutol.
Adv. Exp. Med. Biol. 41, 763 - 7, 1974
49. Postlethwaite, A.E.; Bartel, A.G.; Kelley, W.N.
Hyperurichemia due to Ethambutol.
N. Engl. J. Med., 286 (14) 761 - 762, 1972
50. Postlethwaite, A.E.; Kelley, W. N.
Studies on the Mechanism of Ethambutol -
Induced Hyperurichemia.
Arthritis Rheum. 15 (4) 403 - 7, 1972
51. Prokop, H.
Tuberkulose und Alkoholismus.
Prax. Pneumol. 25 (12) 717 - 724, 1971
52. Reimers, D.; Jezek, A.
Rifampicin und andere Antituberkuloika bei
gleichzeitiger oraler Kontrazeption.
Prax. Pneumol. 25, 1971, 225 - 262

53. Rottach, H.
Das Verhalten von sogenannten Leberparametern im Rahmen der medikamentösen Tuberkulosebehandlung.
Prax. Pneumol. 33, 1979, 603 - 608
54. Rottach, H.
Die "Stichtagerhebung zur Tuberkulose" im ZKH - Gauting als Element der Information und Entscheidung.
Dissertation, München 1976
55. Sanders, W.E. Jr.
Rifampicin.
Inn. Intern. Med., 85 (1) 82 - 86, 1976
56. Sauer, E.
Die Enzymaktivitäten GOT, GPT, GLDH im Verlauf der stationären Behandlung der Lungentuberkulose.
Dissertation, München 1970
57. Scheurer, P.J.; Summerfield, J.A.; Lal, S.; Sherlock, S.
Rifampicin Hepatitis.
A Clinical and Histological Study.
Lancet 1 (855) 421 - 425, 1974
58. Sehm, G.
Rifampicin und Leberschädigung.
Prax. Pneumol. 24 (1970) 439 - 442
59. Sehm, G.
Das Verhalten der Transaminasen bei kombinierter Rifampicin - Therapie.
Prax. Pneumol. 25, 1971, 6, 329 - 338
60. Seri, J.
Adäquate Medikamentenkombination bei kavernöser Tuberkulose entsprechend der Menge der Bakterienausscheidung.
Prax. Pneumol. 25, 1972, 213 - 219

61. Susini, S.

Rivievi did lateratione del metabolismo dell'acido urico in corso die Therapia con Ethambutolo.
Rio. Pat. Clin. Tuberc. 40, 823, 1976

62. Urbanczik, G.; Petersen, K.F.; Blaha, H.

Vergleichsstudie: Streptomycin, Isoniacid (Ethambutol) gegenüber Rifampicin, Isoniacid (Ethambutol).
Pneumologie-Pneumology 145, 1970, 371-374

63. Wagner, E. H.

Fortschritte der Medizin unter besonderer Berücksichtigung der Lungenkrankheiten, Perspektiven der antimikrobiellen Therapie.
Prax. Pneumol. 31, 1977, 518-523

64. Zantonelli, F.; Ghindini, O.; Piacentini, I.

Rifampicin in pulmonary tuberculosis.
G. Ital. Chemother. 16, 440, 1969

ALK. PHOS. 15. TAG	30-85	86-130	>131 u/l	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	20	12	3	35(55,6)
RMP-INH-SM	16	10	2	28(44,4)
TOTAL SPALTE	36 57,1	22 34,9	5 7,9	63 100%

ALK. PHOS. 30. TAG	30-85	86-130	>131 u/l	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	24	11	0	35(54,7)
RMP-INH-SM	20	7	2	29(45,3)
TOTAL SPALTE	44 68,8	18 28,1	2 3,1	64 100%

ALK. PHOS. 45. TAG	30-85	86-130	>131 u/l	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	23	11	1	35(55,6)
RMP-INH-SM	20	7	1	28(44,4)
TOTAL SPALTE	43 68,3	18 28,6	2 3,2	63 100%

ALK. PHOS. 60. TAG	30-85	86-130	>131 u/l	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	23	11	1	35(56,5)
RMP-INH-SM	20	6	1	25(43,5)
TOTAL SPALTE	43 69,4	17 27,4	2 3,2	62 100%

GOT 15. TAG	8-40	41-60	61-80	81-160	>161 u/e	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	16	10	7	1	1	35 (55,6)
RMP-INH-SM	19	5	2	2	0	28 (44,4)
TOTAL SPALTE	35 55,6	15 23,8	9 14,3	3 4,8	1 1,6	63 100%

GOT 30. TAG	8-40	41-60	61-80	81-160	>161 u/e	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	19	11	3	1	1	35 (54,7)
RMP-INH-SM	21	6	1	1	0	29 (45,3)
TOTAL SPALTE	40 62,5	17 26,6	4 6,3	2 3,1	1 1,6	64 100%

GOT 45. TAG	8-40	41-60	61-80	81-160	>161 u/e	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	16	9	3	1	2	31 (53,4)
RMP-INH-SM	18	8	1	0	0	27 (46,6)
TOTAL SPALTE	34 58,6	17 29,3	4 6,9	1 1,7	2 3,4	58 100%

GOT 60. TAG	8-40	41-60	61-80	81-160	>161 u/e	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	20	9	4	2	—	35 (55,6)
RMP-INH-SM	19	6	3	0	—	28 (44,4)
TOTAL SPALTE	39 61,9	15 23,8	7 11,1	2 3,2	—	63 100%

GPT 15. TAG	8-40	41-80	61-80	81-160	>161 u/e	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	26	4	2	1	2	35(55,6)
RMP-INH-SM	24	1	2	1	0	28(44,4)
TOTAL SPALTE	50 79,4	5 7,9	4 6,3	2 3,2	2 3,2	63 100%

GPT 30. TAG	8-40	41-80	61-80	81-160	>161 u/e	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	24	7	1	1	1	34(54,0)
RMP-INH-SM	26	2	1	0	0	29(46,0)
TOTAL SPALTE	50 79,4	9 14,3	2 3,2	1 1,6	1 1,6	63 100%

GPT 45. TAG	8-40	41-80	61-80	81-160	>161 u/e	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	26	4	2	2	—	34(55,7)
RMP-INH-SM	25	2	0	0	—	27(44,3)
TOTAL SPALTE	51 83,6	6 9,8	2 3,3	2 3,3	—	61

GPT 60. TAG	8-40	41-80	61-80	81-160	>161 u/e	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	24	6	3	2	—	35(55,6)
RMP-INH-SM	27	0	0	1	—	28(44,4)
TOTAL SPALTE	51 81,0	6 9,5	3 4,8	3 4,8	—	63 100%

8-GT 15.TAG	8-28	29-60	61-120	>121 u/12	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	12	12	9	2	35(55,6)
RMP-INH-SM	14	11	3	0	28(44,4)
TOTAL SPALTE	26 41,3	23 36,5	12 19,0	2 3,2	63 100%

8-GT 30.TAG	8-28	29-60	61-120	>121 u/12	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	16	10	7	2	35(54,7)
RMP-INH-SM	16	12	1	0	29(45,3)
TOTAL SPALTE	32 50,0	22 34,4	8 12,5	2 3,1	64 100%

8-GT 45.TAG	8-28	29-60	61-120	>121 u/12	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	16	14	2	3	35(56,5)
RMP-INH-SM	15	11	1	0	27(43,5)
TOTAL SPALTE	31 50,0	25 40,3	3 4,8	3 4,8	62 100%

8-GT 60.TAG	8-28	29-60	61-120	>121 u/12	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	19	11	2	3	35(55,6)
RMP-INH-SM	13	11	4	0	28(44,4)
TOTAL SPALTE	32 50,8	22 34,9	6 9,5	3 4,8	63 100%

HARNSÄURE 15. TAG	2,4-6,5	6,6-7,5	7,6-8,5	>8,6 mg %	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	20	10	2	3	35(55,6)
RMP-INH-SM	22	3	2	1	28(44,4)
TOTAL SPALTE	42 66,7	13 20,6	4 6,3	4 6,3	63 100%

HARNSÄURE 30. TAG	2,4-6,5	6,6-7,5	7,6-8,5	>8,6 mg %	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	22	11	1	1	35(54,7)
RMP-INH-SM	22	3	2	2	29(45,3)
TOTAL SPALTE	44 68,8	14 21,9	3 4,7	3 4,7	64 100%

HARNSÄURE 45. TAG	2,4-6,5	6,6-7,5	7,6-8,5	>8,6 mg %	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	24	6	3	2	35(56,5)
RMP-INH-SM	23	3	0	1	27(43,5)
TOTAL SPALTE	47 75,8	9 14,5	3 4,8	3 4,8	62 100%

HARNSÄURE 60. TAG	2,4-6,5	6,6-7,5	7,6-8,5	>8,6 mg %	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	19	13	2	1	35(55,6)
RMP-INH-SM	21	5	2	0	28(44,4)
TOTAL SPALTE	40 63,5	18 28,6	4 6,3	1 1,6	63 100%

TBM 15. TAG	Neg.	+	++	+++	++++	TOTA ZEILE
EMB-INH-SM	19	3	5	4	4	35(55,6)
RMP-INH-SM	16	2	5	5	0	28(44,4)
TOTAL SPALTE	35 55,6	5 7,9	10 15,9	9 14,3	4 6,3	63 100%

TBM 30. TAG	Neg.	+	++	+++	++++	TOTA ZEILE
EMB-INH-SM	25	4	2	3	1	35(54,7)
RMP-INH-SM	23	4	2	0	0	29(45,3)
TOTAL SPALTE	48 75,0	8 12,5	4 6,3	3 4,7	1 1,6	64 100%

TBM 45. TAG	Neg.	+	++	+++	++++	TOTA ZEILE
EMB-INH-SM	26	4	4	1	—	35(56,5)
RMP-INH-SM	23	3	1	0	—	27(43,5)
TOTAL SPALTE	49 79,0	7 11,3	5 8,1	1 1,6	—	62 100%

TBM 60. TAG	Neg.	+	++	+++	++++	TOTA ZEILE
EMB-INH-SM	28	3	4	—	—	35(55,6)
RMP-INH-SM	28	0	0	—	—	28(44,4)
TOTAL SPALTE	56 88,9	3 4,8	4 6,3	—	—	63 100

TBk 15. TAG	Neg.	K	(+)	+	++	+++	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	8	8	6	3	3	7	35(55,6)
RMP-INH-SM	10	5	3	3	5	2	28(44,4)
TOTAL SPALTE	18 28,6	13 20,6	9 14,3	6 9,5	8 12,7	9 14,3	63 100%

TBk 30. TAG	Neg.	K	(+)	+	++	+++	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	15	9	3	2	3	3	35(54,7)
RMP-INH-SM	16	9	4	Ø	Ø	Ø	29(45,3)
TOTAL SPALTE	31 48,4	18 28,1	7 10,9	2 3,1	3 4,7	3 4,7	64 100%

TBk 45. TAG	Neg.	K	(+)	+	++	+++	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	15	12	5	—	2	1	35(56,5)
RMP-INH-SM	16	9	2	—	Ø	Ø	27(43,5)
TOTAL SPALTE	31 50,0	21 33,9	7 11,3	—	2 3,2	1 1,6	62 100%

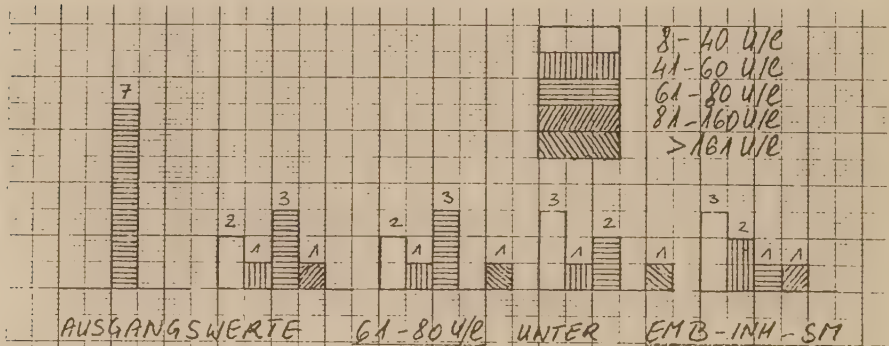
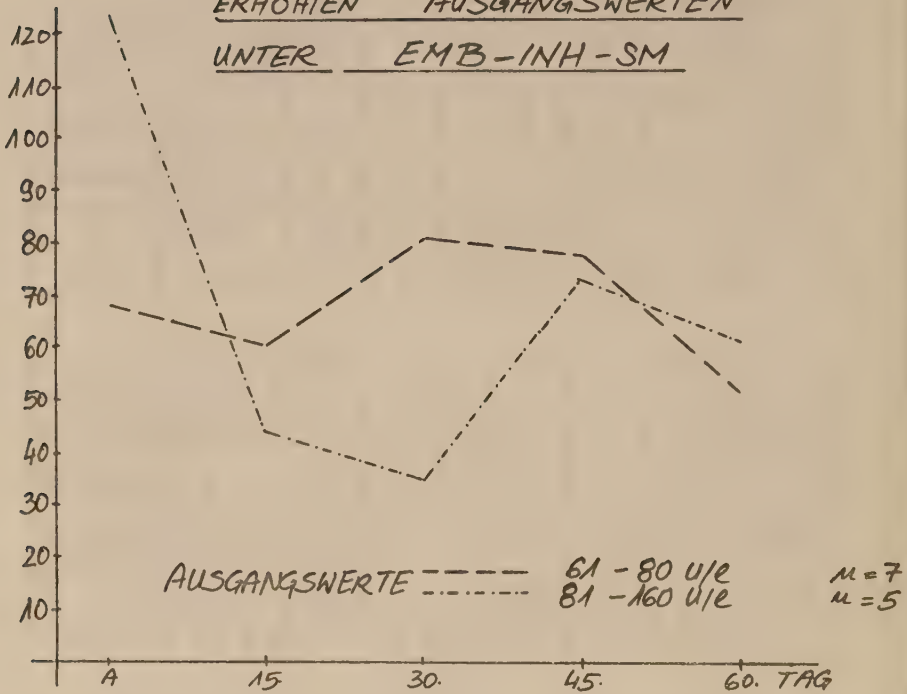
TBk 60. TAG	Neg.	K	(+)	+	++	TOTAL ZEILE
EMB-INH-SM	21	11	1	1	1	35(55,6)
RMP-INH-SM	23	5	Ø	Ø	Ø	28(44,4)
TOTAL SPALTE	44 69,8	16 25,4	1 1,6	1 1,6	1 1,6	63 100%

GOT

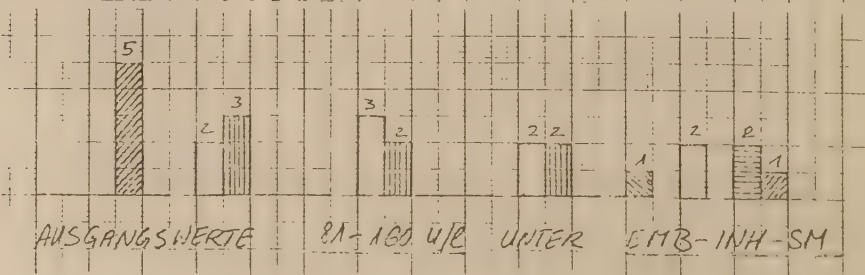
VERLAUF bei

ERHÖHTEN AUSGANGSWERTEN

UNTER EMB-INH-SM



AUSGANGSWERTE 61-80 U/l UNTER EMB-INH-SM

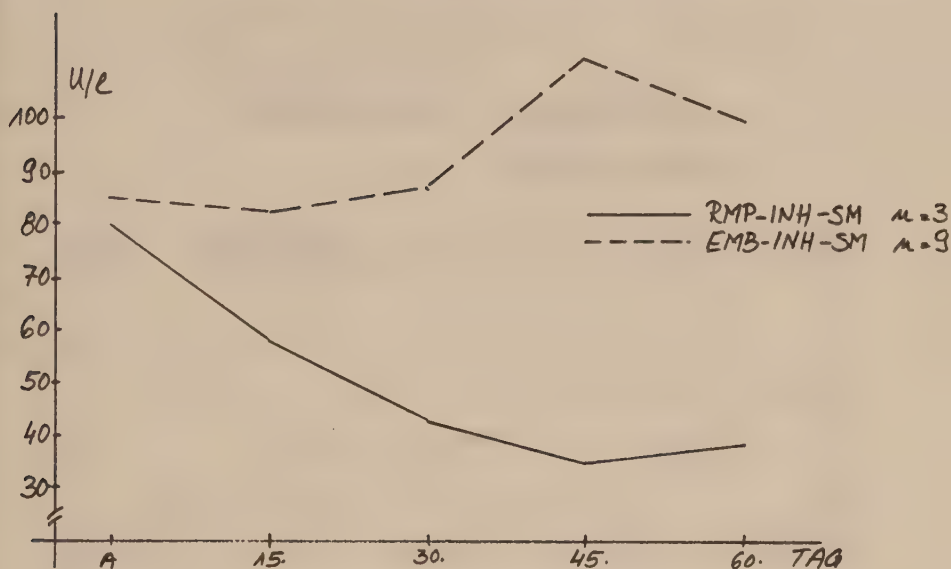


AUSGANGSWERTE 81-160 U/l UNTER EMB-INH-SM

γ -GT

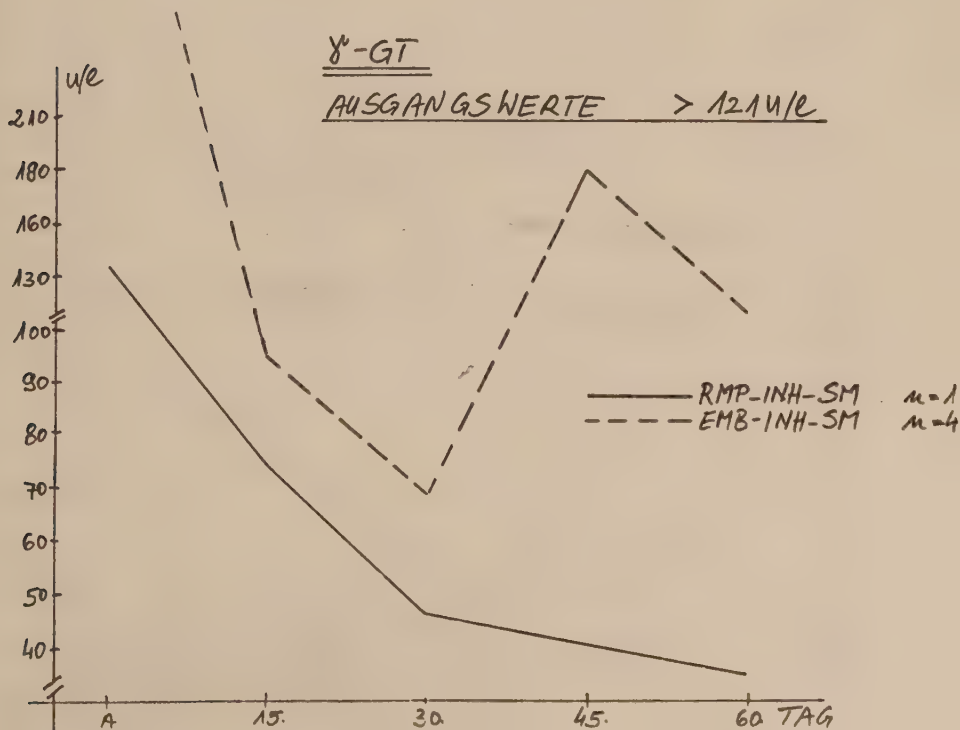
VERLAUF bei

ERHÖHTEN AUSGANGSWERTEN (61-120 U/l)



γ -GT

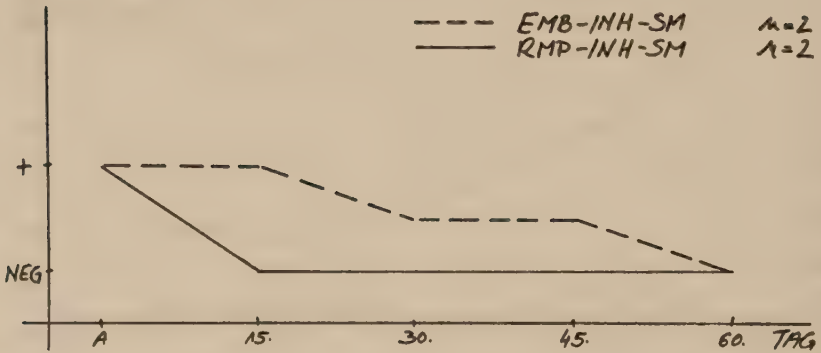
AUSGANGSWERTE > 120 U/l



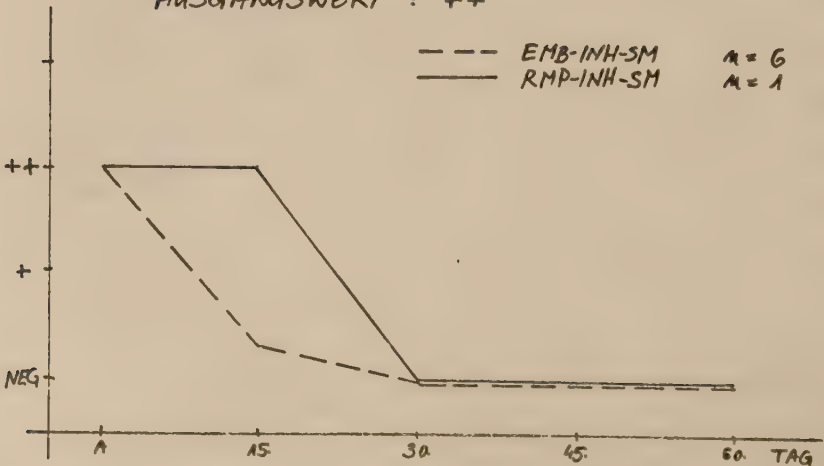
BAKTERIENAUSSCHEIDUNG

MIKROSKOPISCHE AUSSTRICHE

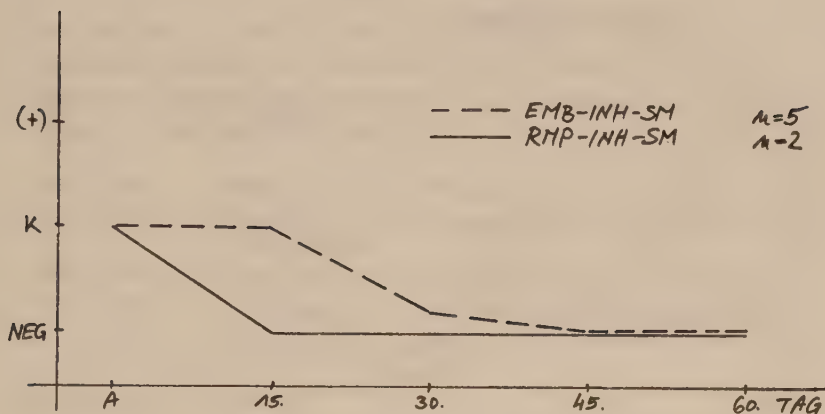
AUSGANGSWERT : +



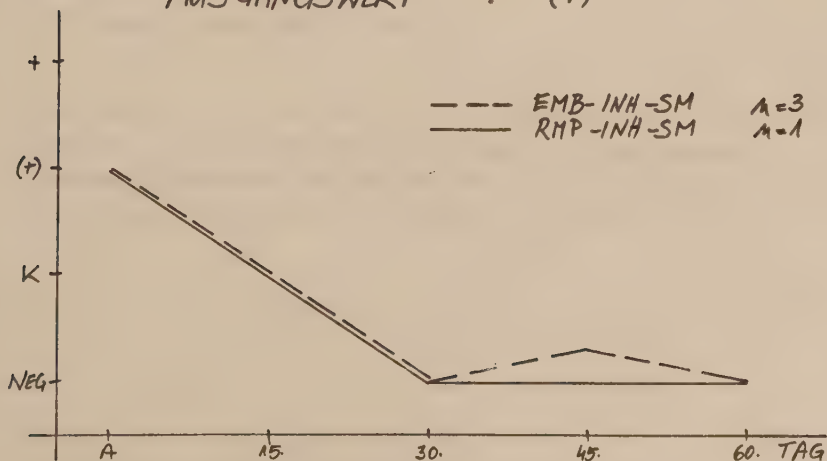
AUSGANGSWERT : ++



BAKTERIENAUSSCHEIDUNG KULTUR
AUSGANGSWERT : K



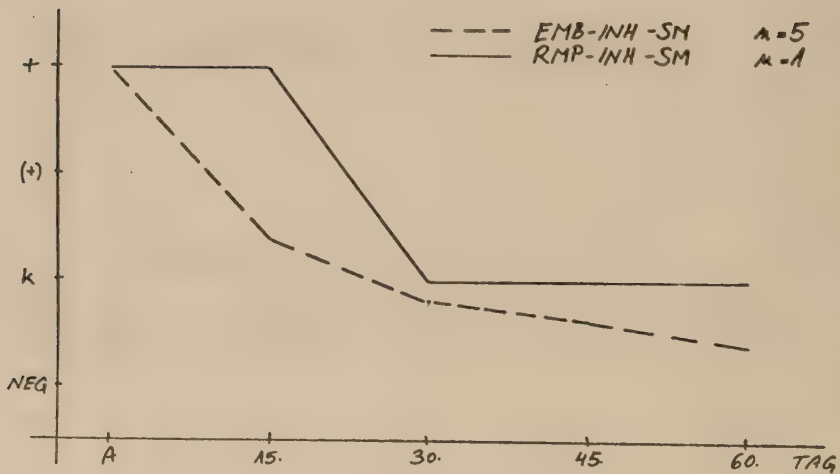
BAKTERIENAUSSCHEIDUNG KULTUR
AUSGANGSWERT : (+)



- 132 -
BAKTERIEN AUSSCHIEDUNG

KULTUR

AUSGANGSWERT : +



LEBENS LAUF

Ich, Walter G. Martin wurde am 21. August 1953, als Sohn des Gerhard E. Martin und der Christa M. Martin, geborene Scheder, in Kronstadt / Siebenbürgen, geboren.

- 1960-1968: Grundschule in Kronstadt
- 1968-1973: Gymnasium, am Johannes Honterus Gymnasium in Kronstadt
- 1973 April: Einreise in die Bundesrepublik Deutschland
- 1973-1974: Gymnasium, am Städtischen Aufbaugymnasium Laasphe, NRW

STUDIUM:

- Winter-Sem 1974/75: Pädagogik und Psychologie
 - Sommer-Sem. 1975: Beginn Studium der Medizin
 - 1977 März: Ärztliche Vorprüfung
 - 1978 März: Ärztliche Prüfung, erster Teil
 - 1980 März: Ärztliche Prüfung, zweiter Teil
 - 1981 April: Ärztliche Prüfung, dritter Teil, schriftlich
 - 1981 Mai: dito, mündlich
 - 1981 Juni: Approbation als Arzt
- Seit dem 1. Juli 1981 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter an einem Forschungsauftrag des "Bayerischen Staatsministeriums für Landesentwicklung und Umweltfragen", bei Herrn Professor Dr. H. Blaha, in Gauting tätig.

